

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

N° d'ordre :.....

N° de série :.....

THÈSE

**PRESENTÉE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE
DOCTORAT EN SCIENCES**

SPECIALITE : CHIMIE

OPTION : CRISTALLOCHIMIE

**PAR
MERNIZ SALAH**

Thème

**Synthèse, réactivité et étude structurale des complexes
organométallobonyles mononucléaires, marqueurs
de molécules biologiquement actives**

Soutenue le 07/ 05/ 2015 devant la Commission d'Examen

Président : Mr. A. MOUSSER	Professeur	Université des frères Mentouri Constantine
Rapporteur : Mr. M. MOKHTARI	Professeur	Université Larbi Ben M'Hidi Oum-El-Bouaghi
Examineurs : Mr. D. A. ROUAG	Professeur	Université des frères Mentouri Constantine
Mme. H. MOUSSER	Professeur	Ecole Normale Supérieure Constantine
Mr. H. BOUCHEMMA	Professeur	Université Larbi Ben M'Hidi Oum-El-Bouaghi

REMERCIEMENT

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Physico-chimie Analytique et Cristallographie des Matériaux Organométalliques et Biomoléculaires (LPCCMOB) dirigé par le professeur **A. MOUSSER** à l'université des frères Mentouri Constantine.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à Monsieur **Mr. M. MOKHTARI**, Directeur de thèse, professeur à l'Université Larbi Ben M'Hidi Oum-El-Bouaghi pour m'avoir aidé le long de ce travail, pour sa disponibilité, pour la confiance qu'il m'a témoignée ainsi que pour les nombreux encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer dans les moments difficiles.

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à **Mr. A. MOUSSER**, professeur à l'université Constantine, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour ses précieux conseils, ses orientations pour mener à bien ma thèse de doctorat ainsi que l'honneur qu'il me fait de présider le jury de thèse.

J'adresse également mes plus vifs remerciements à **Mme. H. MOUSSER**, Professeur à l'Ecole Normale Supérieure Constantine, d'avoir accepté de juger et d'examiner cette thèse. Je tiens à vous remercier de m'avoir fait profiter de votre longue expérience et de m'avoir aidé dans la rédaction des articles.

Je tiens à remercier **Mr. D. A. ROUAG**, Professeur à l'Université Constantine pour m'avoir accueilli dans son laboratoire afin de réaliser une partie du travail de ma thèse et pour avoir accepté de faire partie de mon jury, qu'il trouve ici toute ma gratitude.

J'adresse mes plus sincères remerciements à **Mr. H. BOUCHEMMA**, Professeur à l'Université de Oum El Bouaghi, qui a bien voulu se déplacer pour participer à mon jury, malgré ses nombreuses occupations.

Mes autres remerciements, et non des moindres s'adressent à mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes efforts, ainsi qu'à tous les membres de notre laboratoire, le laboratoire de Chimie Moléculaire, du Contrôle de l'environnement et de Mesures Physico-chimiques (L.A.C.M.O.M) de département de chimie à l'université Constantine et le laboratoire de biotechnologie et qualité des aliments (BIO.QU.AL) de l'INATAA université Constantine.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
Bibliographie	4

CHAPITRE I INTERET BIOLOGIQUES DES COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES

I- Introduction	5
I-1 Antiinflammatoires.....	5
I-2 Antiparasitaires.....	7
I-3 Antibactériens.....	9
II- Les traceurs pharmaceutiques.....	10
II-1 Les traceurs pharmaceutiques radioactifs.....	10
II-2 Les traceurs pharmaceutiques non radioactifs.....	12
Bibliographie	16

CHAPITRE II REACTION DE COUPLAGE DU COMPLEXE MARQUEUR FER TRICARBONYLE AVEC DIFFERENTS GROUPEMENTS NUCLEOPHILES

II- Introduction.....	18
II-1- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec la N-acétyl histamine	20
II-1-1- Etude par spectroscopie infrarouge.....	21
II-1-2- Etude par spectroscopie RMN ^1H	21
II-2- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec l'Imidazolidine-2-thione.....	23
II-2-1- Etude par spectroscopie infrarouge.....	23
II-2-2- Etude par spectroscopie RMN ^1H	24
II-3- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec le 2-aminothiazole.....	25
II-3-1- Etude par spectroscopie infrarouge.....	26
II-3-2- Etude par spectroscopie RMN ^1H	26
II-4- Conclusion.....	28
Bibliographie	29

CHAPITRE III

ETUDES CRISTALLOGRAPHIQUES

III- Introduction.....	30
III-1- Etude de la structure du complexe <u>2</u> [1-4-η-5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle].....	30
III-1-1- Conditions d'enregistrement et affinement de la structure.....	30
III-1-2- Description de la structure du complexe <u>2</u>	33
III-1-3- Interactions hydrogène dans le complexe <u>2</u>	35
III-2- Etude de la structure du complexe <u>3</u> [1-4-η-5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle].....	38
III-2-1- Conditions d'enregistrement et affinement de la structure.....	38
III-2-2- Description de la structure du complexe <u>3</u>	41
III-2-3- Interactions hydrogène dans le complexe <u>3</u>	44
III-3- Etude de la structure du complexe <u>4</u> [1-4-η-5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle]	47
III-3-1- Conditions d'enregistrement et affinement de la structure.....	47
III-3-2- Description de la structure du complexe <u>4</u>	49
III-3-3- Interactions hydrogène dans le complexe <u>4</u>	52
IV-4- Conclusion.....	55
Bibliographie	57

CHAPITRE IV

ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

IV- Introduction.....	58
IV-1- Origine et choix des souches bactériennes.....	58
IV-2- Choix des milieux de culture.....	59
IV-3- Préparation des suspensions bactériennes.....	59
IV-4- Préparation des disques.....	59
IV-5- Tests de l'activité antibactérienne.....	60
IV-5-1- Méthode de diffusion ou des aromatoigrammes.....	60
IV-5-1-1- Ensemencement.....	60
IV-5-1-2- Dépôt des disques.....	61
IV-5-1-3- Incubation.....	61

IV-5-1-4- Expression des résultats.....	61
IV-5-2- Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	61
IV-5-2-1- Préparation des dilutions des échantillons.....	61
IV-5-2-2- Préparation des dilutions d'agar.....	62
IV-5-2-3- Inoculation.....	62
IV-5-2-4- Incubation.....	62
IV-5-2-5- Lecture et expression des résultats.....	62
IV-6- Résultats.....	62
IV-6-1- Sensibilité des bactéries aux échantillons testés.....	62
IV-6-2- Détermination des CMI.....	64
IV-7- Conclusion.....	67
Bibliographique	68
PARTIE EXPERIMENTALE	70
I- Matériels et méthodes.....	70
II- Préparation des complexes fer tricarbonyles.....	71
1- Préparation du complexe cyclohexa-1,3- diène fer tricarbonyle.....	71
2- Préparation du sel tétrafluoroborate (1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyle.....	71
3- Préparation du complexe tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle.....	72
III- Réactions de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec différents groupements nucléophiles.....	72
1- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec la N-acétyl histamine.....	72
2- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec l' imidazolidine-2-thione.....	73
3- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec le 2-aminothiazole.....	74
CONCLUSION GENERALE	75
ANNEXES	
Article	
Résumé en arabe	
Résumé en anglais	
Résumé en français	

INTRODUCTION GENERALE

Depuis le début des années 60, le développement rapide de nombreux tests immunologiques spécifiques et sensibles a révolutionné de nombreux aspects de l'analyse en biologie et chimie cliniques. Les méthodes radio-immunologiques, qui ont été les premières à se développer, restent propre à un nombre restreint de laboratoires spécialisés en médecine nucléaire in vitro. Cependant, les contraintes et limitations liées à l'emploi des traceurs radioactifs, à leur durée de vie limitée, à leur stockage, et au traitement des déchets radioactifs constituent l'obstacle de ce type de dosage. Ces différentes contraintes ont suscité le développement de nombreuses techniques affranchies de la radioactivité et, actuellement, une large gamme de tests utilisant les analytes marqués par des enzymes, des traceurs fluorescents, luminescents ou autres sont disponibles [1]. À la base, un marqueur est une entité détectable à de faibles concentrations, qui peut être incorporée dans une molécule ou greffée (comme une enzyme ou un fluorophore) soit sur l'antigène, soit sur l'anticorps du système à étudier. Les méthodes froides existantes ont leurs avantages spécifiques mais aussi leurs limitations ce qui justifie l'effort continu d'en développer de nouvelles.

Récemment de nombreux travaux [2-6] ont montré que les organométalliques peuvent être de bons marqueurs en vue d'un dosage. Une nouvelle méthode d'immunodosage baptisée non-isotopique a été mise au point dans le laboratoire du professeur G. JAOUEN : la CMIA (Carbonyl Metallo-Immuno-Assay) [7]. Ce dosage utilise comme méthode de détection l'infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) qui est particulièrement adaptée à la détection des groupements carbonyles liés au métal [8]. L'intérêt d'un marquage par un complexe métal-carbonyle réside dans le fait que ce ne sont pas les propriétés du métal qui permettent la détection, mais celles des ligands carbonyles (bandes ν_{CO}), ce qui assure une détection sensible et fiable. De plus, les bandes d'absorption, six à dix fois plus intenses que les autres bandes du spectre, apparaissent dans la zone $1800-2200\text{ cm}^{-1}$, région dans laquelle les

protéines et les molécules organiques ont une absorption minimale. La faisabilité de ce procédé a été prouvée par le dosage simultané de trois médicaments antiépileptiques la carbamazépine, le phénobarbital et la diphénylhydantoïne à l'aide du dicobalt hexacarbonyle, du cyclopentadiényle manganèse tricarbonyle et du benzène chrome tricarbonyle, respectivement [9-11]. La quantification des traceurs se fait par une simple mesure d'absorbance d'un des pics caractéristiques du complexe, laquelle est proportionnelle à la quantité de traceur présent dans le milieu. Les applications futures de ces multi-immunodosages sont nombreuses : la recherche d'allergènes, la toxicologie d'urgence, les bilans thyroïdiens et le suivi de sujets polymédicamentés.

Ainsi, les complexes organométalliques fournissent des outils versatiles pour le design des candidats à médicaments. Les liaisons métal-carbone présentent des effets électroniques et stériques qui peuvent être exploités pour contrôler diverses activités biologiques.

Notre contribution dans ce domaine consiste en la préparation et à l'étude structurale de nouveaux complexes marqués à base de Fer-tricarbonyle et l'évaluation de leurs activités antibactériennes.

Le travail présenté dans cette thèse comprend quatre chapitres :

Le premier chapitre concerne une étude bibliographique sur les complexes organométalliques, leur importance en biologie et un rappel sur les traceurs pharmaceutiques.

Le deuxième chapitre illustre la réaction de couplage du complexe tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle avec différents ligands organiques comportant des groupements fonctionnels nucléophiles tels que la N-acétyl histamine, Imidazolidine-2-thione et le 2-aminothiazole

Le troisième chapitre est consacré aux études cristallographiques des complexes : [1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle], [1-4- η -5-N-Imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] et [1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle].

Le quatrième chapitre porte sur l'évaluation et la comparaison des activités antibactériennes des deux ligands libres, l'imidazolidine-2-thione et le 2-aminothiazole, et de leurs complexes respectivement, [1-4- η -5-N-Imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] et [1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] vis-à-vis de neuf souches bactériennes (deux Gram positif et sept Gram négatif).

Bibliographie:

- [1] J. P. Gosling, Clin. Chem. 36 (1990) 1408-1427.
- [2] N. F. Durand, M. Salmain, B. Rudolf, L. Dai, L. Jugé, V. Guérineau, O. Laprèvote, A. Vessières, G. Jaouen, Anal. Biochem. 407 (2010) 211–219.
- [3] M. Mokhtari, A. Mousser, M. Salmain, G. Jaouen, C. R. Chimie 8 (2005) 85–90.
- [4] M. Salmain, G. Jaouen, C. R. Chimie 6 (2003) 249–258.
- [5] A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, J. Pharm. Biomed. Anal. 21 (1999) 625–633.
- [6] M. Hromadova, M. Salmain, R. Sokolova, L. Pospisil, G. Jaouen, J. Organomet. Chem. 668 (2003) 17-24.
- [7] M. Salmain, A. Vessières, P. Brossier, I. S. Butler, G. Jaouen, J. Immunol. Methods. 148 (1992) 65-75.
- [8] G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, A. A. Ismail, I. S. Butler, J. Am. Chem. Soc. 107 (1985) 4778-4780.
- [9] A. Varenne, A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, J. Immunological Methods, 186 (1995) 195-204.
- [10] A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, J. Pharm. Biomed. Anal. 21 (1999). 625-633.
- [11] M. Salmain, A. Vessières, A. Varenne, P. Brossier, G. Jaouen, J. Organomet. Chem. 589 (1999) 92-97.

CHAPITRE I
INTERET BIOLOGIQUES DES COMPLEXES
ORGANOMETALLIQUES

I- Introduction

Située à l'interface de la chimie et de la biologie, l'étude des espèces chimiques synthétiques ou naturelles ayant au moins une liaison covalente carbone-métal (C-M) ou carbone-métalloïde présentant des activités biologiques, a été définie comme chimie bioorganométallique [1], et les débuts de cet axe peuvent être liés à des études spectroscopiques par FT-IR de complexes de métaux carbonyle associés à des protéines réceptrices [2]. Ces études ont ouvert les portes au développement de dosages immunologiques par CMIA (de l'anglais : carbonyl metallo immunoassay) [3]. Les composés organométalliques en tant qu'espèces à stabilité cinétique plus élevée que les complexes inorganiques de coordination et dotés d'une vaste diversité structurale sont de fait attractifs pour le design des nouvelles classes de composés présentant des applications biologiques originales. A l'aide d'exemples représentatifs, nous allons illustrer quelques applications des composés organométalliques utilisés en thérapie comme antiinflammatoires, antibactériens et antiparasitaires.

I-1 Antiinflammatoires

Bien que le monoxyde de carbone (CO) soit connu pour sa toxicité, ses effets biologiques positifs chez l'humain sont indéniables. Il est ainsi possible d'envisager de l'utiliser pour traiter certaines maladies [4]. Par exemple, il est responsable de l'amélioration des affections dans le système cardiovasculaire [5] et dans les réponses inflammatoires [6]. Ce dernier aspect est particulièrement important pour des applications dans les transplantations d'organes [7]. Néanmoins, comme on pouvait le prévoir, le CO sous forme gazeuse est difficile à manipuler et surtout à administrer avec des doses adéquates. De même, le ciblage d'endroits spécifiques dans le corps n'est pas assuré. Cette problématique a pu être abordée et

remédiée par le design des molécules à base d'entités organométalliques qui pourraient libérer la molécule diatomique à dose contrôlée. Ces agents sont appelés « CORMs » de l'anglais CO-releasing molecules (Fig. 1) [8-10]. Elles ont pour but se diriger vers des sites corporels spécifiques via la modulation de leur structure chimique pour libérer le CO avec des doses connues [11].

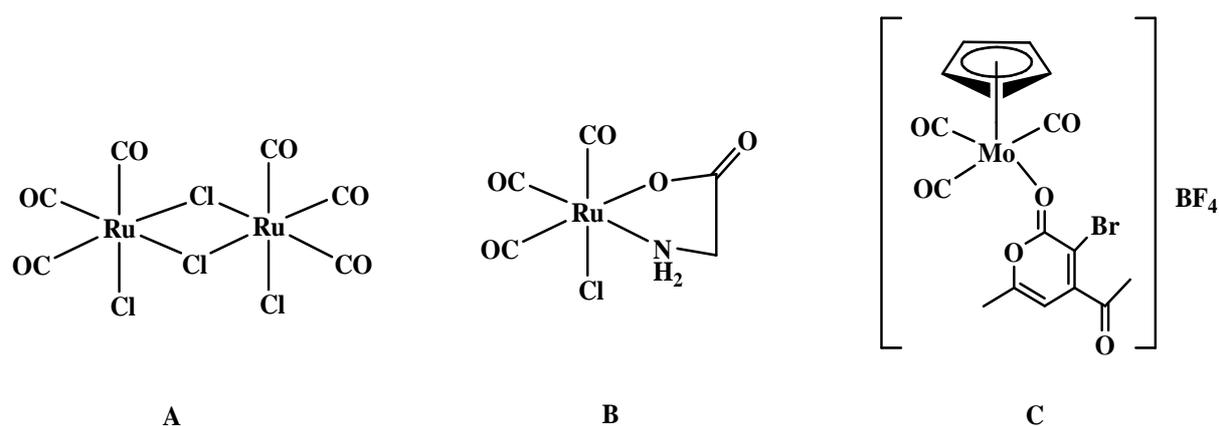


Figure 1. Structures chimiques de trois CORMs.

Par exemple, le complexe dinucléaire de ruthénium **A** libère le CO lors d'un échange de ligand avec le DMSO. Le glycinate **B** est hydrosoluble et libère le CO dans des conditions physiologiques [12]. Le complexe de molybdène **C** présente un excellent potentiel thérapeutique pour la vasorelaxation [13]. Les résultats sur ce type de composés ont montré que des changements subtils dans leur structure moléculaire présentent des fortes répercussions dans le profil de libération de CO. Contrairement aux principes actifs conventionnels dont la pharmacodynamie est généralement attribuée à l'interaction de la molécule avec une cible cellulaire, le potentiel bénéfique des CORMs est lié à la biochimie du détachement du CO du centre métallique. De même, l'activité de ce type de complexes est considérée comme indépendante du métal, en revanche, il est considéré seulement comme transporteur.

Certains CORMs ont été conçus pour ne pas libérer le gaz de manière spontanée (pre-CORMs), par conséquent, ils doivent être activés. Une des méthodes d'activation est par voie photochimique. Un exemple de « photoCORM » est le complexe **D** (Fig. 2) qui dégage le CO seulement après l'excitation à la lumière ultraviolette [14,15]. Une autre possibilité conduisant à la libération de CO est l'activation par des mécanismes enzymatiques, le composé **E** est un exemple de complexe « ET-CORM » (de l'anglais enzyme-triggered CO-releasing molecules) qui est activé grâce à l'action des estérases [16,17]. Après la perte de la fonctionnalité ester, ce complexe génère un radical hydroxybutadiène au niveau du centre métallique qui active la décomposition de la molécule via l'oxydation du $\text{Fe}(\text{CO})_3$ et finalement conduit à la libération de CO.

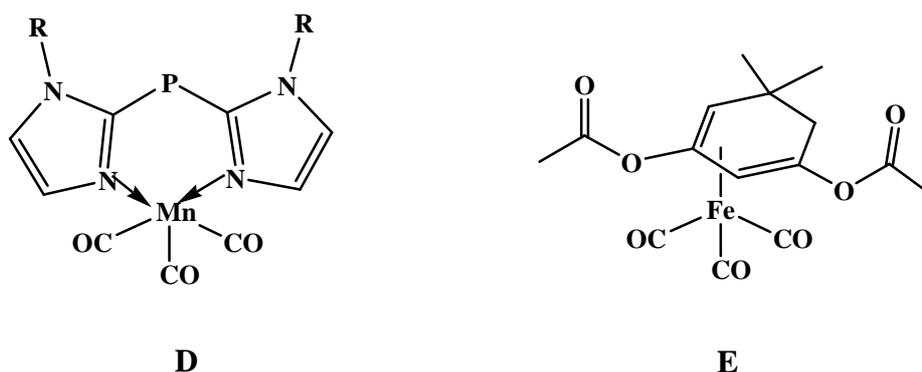


Figure 2. Structures chimiques de deux pro-CORMs.

I-2 Antiparasitaires

Des dérivés organométalliques du médicament paraziqantel ont montré des effets antiparasitaires contre l'espèce *Schistosoma mansoni* [18]. Dans cette étude, l'entité organométallique tricarbonylchrome $\text{Cr}(\text{CO})_3$ a été sélectionnée pour être incorporée dans la structure du médicament en partant du fait que le produit résultant (Fig. 3) a une stabilité satisfaisante en présence de l'air et de l'eau et qu'il voit également ses propriétés physicochimiques améliorées comme la lipophilie ou l'activation de son cycle aromatique.

Les résultats montrent que les composés sont stables et sélectifs contre le parasite adulte qui se situe dans le système cardiovasculaire de l'humain infecté.

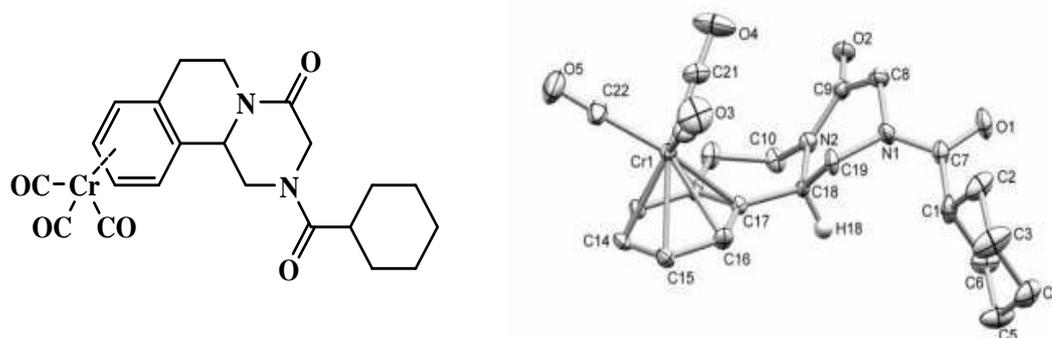


Figure 3. Structure chimique et structure cristalline [18] du complexe de chrome à activité antiparasitaire contre *Schistosoma*.

Un autre exemple d'un composé organométallique inspiré de la chloroquine est le complexe piano stool de la figure 4. Ce composé aryle tricarbonylchrome a montré une bonne activité in vitro contre deux souches du parasite, une sensible et une résistante à la chloroquine. L'activité du composé sur la souche résistante est deux fois celle de la chloroquine. Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer l'origine de cette activité augmentée [19].

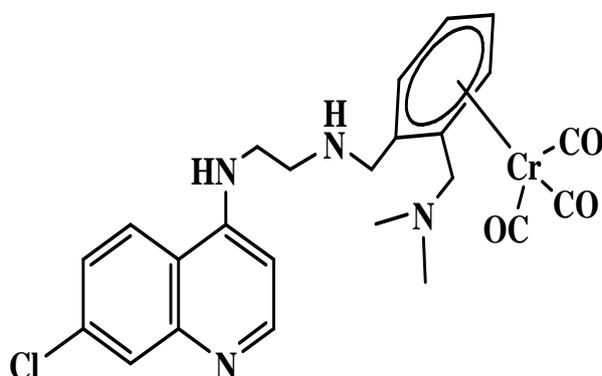


Figure 4. Structure chimique du dérivé organométallique de la chloroquine à base de chrome.

I-3 Antibactériens

Un des premiers exemples de molécules ayant montré des effets biologiques est l'arsphénamine mieux connue comme Salvarsan® qui a été développé par Paul Ehrlich au début du XXe siècle pour traiter la syphilis [20]. On sait que l'utilisation des composés d'argent comme agents antimicrobiens date du XVII siècle et le nitrate d'argent AgNO_3 est un exemple [21]. En revanche, même si des évidences expérimentales ont montré que l'ion Ag^+ est l'espèce responsable de l'activité antibactérienne des composés grâce à l'association à différentes cibles cellulaires comme les enzymes, le matériel génétique ou la membrane cellulaire le mécanisme d'action des dérivés d'argent n'est pas totalement compris et la découverte des β -lactamines a atténué l'intérêt pour ce type de composés. Néanmoins, de nouvelles recherches dans ce domaine ont montré récemment que des complexes carbéniques N-hétérocycliques (NHC) **F** hydrosolubles (Fig. 5) présentaient des effets antibactériens contre des espèces cliniquement pertinentes comme : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ces complexes ont montré de forts effets antimicrobiens, meilleurs que les agents conventionnels et leurs valeurs de concentration minimal inhibitrice (MIC) suggèrent des effets bactériostatiques meilleures que l' AgNO_3 [22].

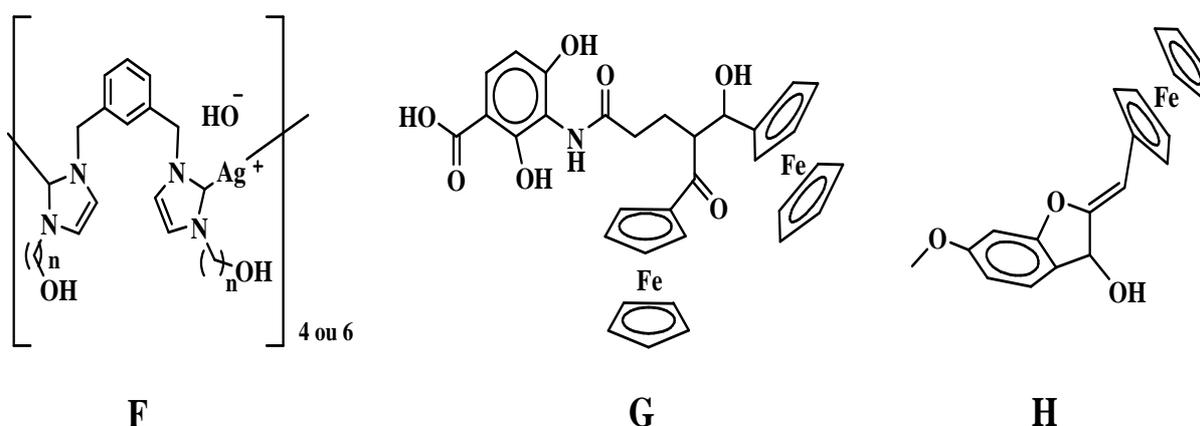


Figure 5. Structure chimique de complexes NHC d'argent et de composés ferrocéniques à activités antibactériennes.

Le composé ferrocénique **G** (Fig. 5) inspiré du produit naturel platensimycine inhibe sélectivement la croissance d'une souche de *Staphylococcus aureus* [23] et la ferrocényl aurone **H** présente également une bonne activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* mais aussi contre *Staphylococcus epidermidis* et *Escherichia coli* [24]. Les valeurs de MIC pour **H** ont été rapportés comme étant inférieures à 10 µg/mL. Ces résultats montrent que l'incorporation du motif organométallique module favorablement la réponse des molécules dans les systèmes biologiques.

Comme nous avons pu le noter dans ces exemples, il est possible de former des composés organométalliques stables qui offrent des alternatives thérapeutiques innovantes contre les maladies difficiles à soigner. Des modifications judicieuses dans leurs structures peuvent apporter des améliorations considérables. Ainsi, les complexes organométalliques fournissent des outils versatiles pour le design des candidats à médicaments. Les liaisons métal-carbone présentent des effets électroniques et stériques qui peuvent être exploités pour contrôler diverses activités biologiques.

II- Les traceurs pharmaceutiques

II- 1 Les traceurs pharmaceutiques radioactifs

Les radiopharmaceutiques, produits pharmaceutiques radioactifs, sont utilisés dans le domaine de la médecine nucléaire comme traceurs dans le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies. Un noyau radioactif est un noyau atomique instable qui se désintègre en dégageant de l'énergie sous forme de rayonnement divers pour se transmuter en des noyaux atomiques plus stables. Les rayonnements ainsi émis sont appelés, selon leur nature, α (hélium), β (électron) ou γ (rayonnement électromagnétique). Les propriétés des complexes

radioactifs sont liées aux caractéristiques physiques du métal isotopique : l'énergie, la durée de demi-vie, la nature des rayonnements et la nature chimique du composé.

Beaucoup de produits radiopharmaceutiques utilisent le technétium ^{99m}Tc car il est facilement disponible grâce à un générateur de ^{99}Mo . Il émet des rayonnements γ purs dont l'énergie est de 140 KeV. La période radioactive est courte (6h) et le ^{99m}Tc peut marquer de nombreuses molécules. Schwochau a décrit différents radiopharmaceutiques dérivés du technétium utilisés pour l'imagerie et les études fonctionnelles du cerveau, du myocarde, de la thyroïde, des poumons, du foie, de la vésicule biliaire, des reins, du squelette, du sang et des tumeurs [25-27]. Le radionucléide peut être administré seul, sous forme ionique ou inerte (ex : ^{99m}Tc) ou associé à une molécules simple (ex : le ^{99m}Tc associé à un diphosphonate pour la scintigraphie du squelette) ou à une molécules plus complexe (ex : l'indium 111 lié à un analogue de la somatostatine). Certains métallocènes comportant un atome de métal radioactif trouvent leurs applications en médecine nucléaire.

Les essais radioimmunologiques, méthodes utilisant des traceurs radioactifs ou des anticorps spécifiques de l'analyte, ont été fortement développés dans les années 1960 suite aux travaux de Yalow et Islam-Ali [28,29]. Ce développement a été décisif dans l'histoire de la bioanalyse car l'approche augmente la sensibilité d'un facteur 1000. La possibilité d'utiliser des complexes organométalliques dans ce contexte a été évoquée la première fois par Gill et Mann [30]. Ces auteurs se sont intéressés au marquage du ferrocène par du ^{59}Fe , un isotope radioactif du Fer qui émet des rayonnements β et γ avec une durée de demi-vie de 44,5 jours. L'injection d'un polypeptide synthétique marqué avec 2 ou 16 ferrocènes chez le lapin produit des anticorps spécifiques anti-ferrocène, établissant incidemment la non toxicité et la stabilité du ferrocène *in vivo*. L'utilisation de radioisotopes n'est pas sans problème : le nombre d'isotopes utilisables est faible et ils présentent un coût élevé et une durée de vie limitée.

II- 2 Les traceurs pharmaceutiques non radioactifs

Au début des années 70, une approche non isotopique a été développée : des tests immunologiques qui ne requièrent pas de traceurs radioactifs ont été mis au point. C'est alors que les essais enzymatiques, de fluorescence et de luminescence ont attiré une attention particulière [31]. Des échantillons métalliques ont très rapidement développés : métaux sous forme de colloïdes d'or, de chélateurs de terres rares avec des propriétés fluorescentes Intéressantes ou des complexes organométalliques [32, 33].

Cais a introduit le terme d'essai immunométallique en 1977 pour qualifier les tests immunologiques utilisant des complexes métalliques en tant que traceurs [34]. Certains d'entre eux possèdent des propriétés physicochimiques spécifiques qui leur permettent d'être analysés à des concentrations de l'ordre de la picomole, ce qui est nécessaire pour les tests immunologiques. De plus, la grande versatilité de la synthèse organométallique permet un accès à un grand nombre d'analytes. Nous n'évoquerons ici que les exemples pionniers dans ce domaine.

A la fin des années 1980 ont été découverts les trois premiers traceurs organométalliques. Ils sont utilisés dans différentes techniques : l'absorption atomique, l'électrochimie et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) [35-37].

Brossier a été le premier à se servir de l'absorption atomique dans le cas d'antidépresseurs [35] en quantifiant l'atome de manganèse dans le traceur nortryptiline (Fig. 6). Toutefois, cette technique souffre d'un manque de sensibilité à cause d'une éventuelle contamination avec le solvant des traceurs et n'a, de ce fait, pas été développée davantage.

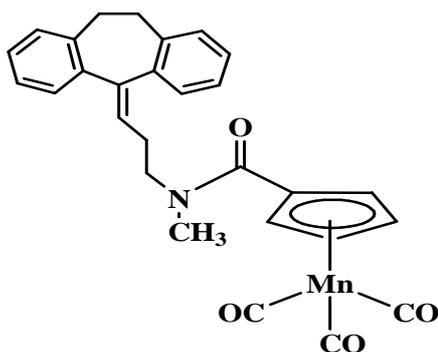


Figure 6. Traceur nortryptiline

Du fait d'une réponse redox réversible et stable, le comportement électrochimique inhabituel du ferrocène fut rapidement reconnu dans le domaine de l'analyse électrochimique. Mc Neil a publié en 1986 un essai immunologique ampérométrique de la lidocaïne, un médicament utilisé dans le traitement de l'arythmie cardiaque, qui utilise un traceur ferrocényle de la lidocaïne (Fig. 7) [36].

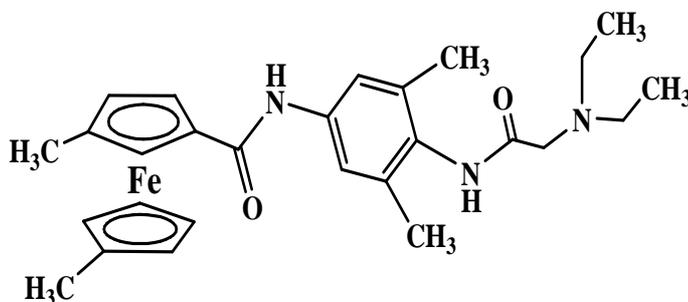


Figure 7. Traceur ferrocényle de la lidocaïne

Degrand et Limoges ont également développé un nouvel essai immunologique basé sur la détection électrochimique d'un dérivé cobaltinium cationique électroactif de l'amphétamine (Fig. 8) combiné avec les propriétés spécifiques du Nafion[®] [38]. La détection électrochimique est également la base des senseurs à ADN ou des génosenseurs qui font

partie d'une nouvelle famille de biosenseurs utilisés pour la détection de pathogènes ou de gènes spécifiques associés à différentes pathologies.

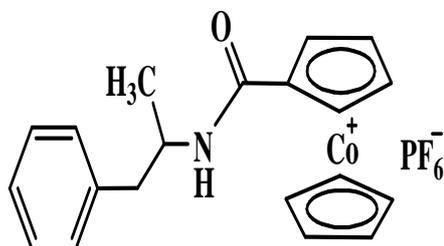


Figure 8 Traceur amphétamine

La troisième technique, la spectroscopie infrarouge (IR), a révolutionné au début des années 80 lorsqu'elle a été équipée de la transformée de Fourier. Cette révolution technique a permis l'utilisation de la spectroscopie IR pour des techniques d'analyse sensible et fiable [39,40]. Les complexes métalliques carbonyles avec une liaison M-CO sont connus pour leurs propriétés spectroscopiques uniques en IR.

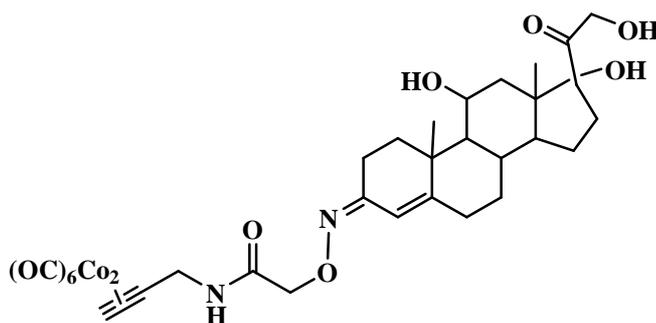


Figure 9 Traceur cortisol

En effet, les vibrations d'élongation très intenses de la liaison M-CO résonnent dans la région des 2000 cm^{-1} , une zone où aucune fonction organique standard ne résonne. Ceci est

clairement visible sur le spectre du complexe carbonyles du cobalt (Fig. 9). Cette remarquable propriété et ce potentiel analytique particulier furent démontrés pour la première fois en 1985 dans le cas d'une liaison d'une hormone à son récepteur spécifique [41-43].

Ainsi, dans ce contexte nous nous sommes investis dans le développement de cette thématique par l'élaboration de nouveaux complexes mononucléaires Fer-tricarbonyle et l'évaluation de leurs activités biologiques.

bibliographie

- [1] G. Jaouen. *Bioorganometallics*, John Wiley & Sons: Germany, 2006.
- [2] G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, A. A. Ismail, I. S. Butler, *J Am Chem Soc*, 107 (1985) 4778–4780.
- [3] A. Vessières, *J. Organomet. Chem.* 734 (2013) 3–16.
- [4] R. Motterlini, L. E. Otterbein, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 9 (2010) 728–743.
- [5] B. Wegiel, D. K. Gallo, K. G. Raman, J. M. Karlsson, B. Ozanich, B. Y. Chin, E. Tzeng, S. Ahmad, A. Ahmed, C. J. Baty, L. E. Otterbein, 121 (2010) 537–548.
- [6] L. E. Otterbein, *Antiox. Redox. Sign.* 4 (2002) 309–319.
- [7] A. Nakao, A. M. Choi, N. Murase, *J. Cell. Mol. Med.* 10 (2006) 650–671.
- [8] R. Alberto, R. Motterlini, *Dalton. Trans.* (2007) 1651–1660.
- [9] B. E. Mann, *Top. Organomet. Chem.* 32 (2010) 247–285.
- [10] C. C. Romão, W. A. Blättler, J. D. A. Seixas, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 3571–3583.
- [11] F. Zobi, *Future. Med. Chem.* 5 (2013) 175–188.
- [12] R. Motterlini, B. E. Mann, T. R. Johnson, J. E. Clark, R. Foresti, C. J. Green, *Curr. Pharm. Des.* 9 (2003) 2525–2539.
- [13] I. J. S. Fairlamb, J. M. Lynam, B. E. Moulton, I. E. Taylor, A. K. Duhme-Klair, P. Sawle, R. Motterlini, *Dalton. Trans.* (2007) 3603–3605.
- [14] U. Schatzschneider, *Inorg. Chim. Acta.* 374 (2011) 19–23.
- [15] P. C. Kunz, W. Huber, A. Rojas, U. Schatzschneider, B. Spingler, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2009) 5358–5366.
- [16] S. Romanski, B. Kraus, U. Schatzschneider, J. M. Neudorfl, S. Amslinger, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 2392–2396.
- [17] S. Romanski, B. Kraus, M. Guttentag, W. Schlundt, H. Rucker, A. Adler, J. M. Neudorfl, R. Alberto, S. Amslinger, H. G. Schmalz, *Dalton. Trans.* 41 (2012) 13862–13875.
- [18] M. Patra, K. Ingram, V. Pierroz, S. Ferrari, B. Spingler, R. B. Gasser, J. Keiser, G. Gasser, *Chem. Eur. J.* 19 (2013) 2232–2235.
- [19] L. Glans, D. Taylor, C. de Kock, P. J. Smith M. Haukka, J. R. Moss, E. Nordlander, *J Inorg. Biochem.* 105 (2011) 985–990.
- [20] P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 45 (1912) 756–766.
- [21] H. J. Klasen, *I. Early. uses. Burns.* 26 (2000) 117–130.
- [22] A. Kascatan-Nebiogl, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 884–895.

- [23] M. Patra, G. Gasser, M. Wenzel, K. Merz, J. E. Bandow, N. Metzler-Nolte, *Organometallics*. 29 (2010) 4312–4319.
- [24] K. N. Tiwari, J. P. Monserrat, A. Hequet, C. Ganem-Elbaz, T. Cresteil, G. Jaouen, A. Vessières, E. A. Hillard, C. Jolival, *Dalton. Trans.* 41 (2012) 6451–6457.
- [25] K. Leesmeister, K. Schwochau, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B* 19 (1992) 73-78.
- [26] K. Schwochau, K. H. Linse, Z. F. Su, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A* 43 (1992) 1079-1082.
- [27] K. Schwochau, K. H. Linse, H. J. Steinmetz, L. Astheimer, *Nucl. Med. Biol.* 20 (1993) 317-324.
- [28] R. S. Yalow, S. A. Berson, *J. Clin. Invest.* 39 (1960) 1157-1175.
- [29] B. S. Islam-Ali, M. J. Tisdale, *Nature*. 84 (1959) 1648-1649.
- [30] T. J. Gill, L. T. Mann, *J. Immunol.* 96 (1966) 906-912.
- [31] J. P. Gosling, *Clin. Chem.* 36 (1990) 1408-1427.
- [32] J. F. Hainfeld, *Science*, 236 (1987) 450-453.
- [33] J. H. Leuvering, B. C. Goverde, P.J. Thal, A. H. Schuurs, *J. Immunol. Methods*, 60 (1983) 9-23.
- [34] M. Cais, S. Dani, Y. Eden, O. Gandolfi, M. Hom, E. E. Issaacs, Y. Josephy, Y. Saar, E. Slovin, L. Snarsky, *Nature*. 270 (1977) 534-535.
- [35] Cheret, P. Brossier, *P. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*, 54 (1986) 237-253.
- [36] K. Di Gleria, H. A. Hill, C. J. McNeil, M. J. Green, *Anal. Chem.* 58 (1986) 1203-1205.
- [37] M. Salmain, A. Vessières, P. Brossier, I. S. Butler, G. Jaouen, *J. Immunol. Methods*, 148 (1992) 65-75
- [38] B. Limoges, C. Degrand, P. Brossier, R. L. Blankespoor, *Anal. Chem.* 65 (1993) 1054-1060.
- [39] M. Salmain, A. Vessières, G. Jaouen, I. S. Butler, *Anal. Chem*, 63 (1991) 2323-2329.
- [40] I. Butler, A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, *Appl. Spectrosc.* 43 (1989) 1497-1498.
- [41] S. Top, G. Jaouen, A. Vessières, J. P. Abjean, D. Davoust, C. A. Rodger, B. G. Sayer, M. J. McGlinchey, *Organometallics*, 4 (1985) 2143-2150.
- [42] G. Jaouen, A. Vessières, *Pure & Appl. Chem.* 57 (1985) 1865-1874.
- [43] G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, A. A. Ismail, I. S. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4778-4780.

CHAPITRE II

REACTION DE COUPLAGE DU COMPLEXE MARQUEUR FER TRICARBONYLE AVEC DIFFERENTS GROUPEMENTS NUCLEOPHILES

II- Introduction

Une des techniques actuellement développées consiste en l'introduction des complexes organométalliques sur des protéines par couplage covalent au niveau des sites spécifique [1]. En effet, les complexes organométalliques du type $LM(CO)_n$, présentent des absorptions infrarouge $\nu(CO)$ extrêmement intenses dans la zone $1800-2200\text{ cm}^{-1}$, où les protéines ont une absorption minimale. La sensibilité et la résolution accrues des spectromètres infrarouge à transformée de Fourier permettent d'adapter cette nouvelle technique analytique "Carbonyl Metallo Immuno Assay" (CMIA) [2] à la localisation et au dosage des récepteurs de molécules biologiquement actives. Il a été ainsi possible de localiser les récepteurs de l'oestradiol à l'aide d'une complexation de l'oestradiol par le chrome tricarbonyle [3-6]. Cette nouvelle technique exige, d'une part, que la molécule modifiée chimiquement par un tel marqueur $M(CO)_n$ soit stable, en particulier, au rayonnement infrarouge, et d'autre part, qu'elle retienne une partie de l'affinité de la molécule biologiquement active pour son site de liaison.

Dans un précédent travail de thèse [7], la préparation de complexe **1** [tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio-cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle], précurseur du cation très réactif $[Fe(CO)_3(1-5-\eta C_6H_7)]^+$ a été décrite en vue du marquage de molécules biologiques (Schéma1).

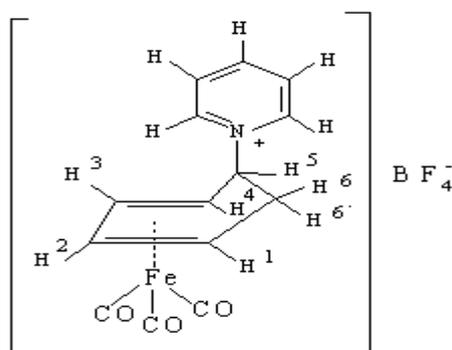


Schéma 1. Complexe **1** [tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio-cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle]

L'identification du complexe **1** a été réalisée à l'aide des investigations spectroscopiques IR et RMN ^1H . Le spectre IR du complexe **1** présente deux bandes carbonyles $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ à 1979, 2056 cm^{-1} et les bandes à 1030, 1084, 1118 cm^{-1} de l'anion BF_4^- . L'étude du spectre RMN ^1H montre que les deux protons du méthylène sur le carbone 6 ne sont pas équivalents [7].

Le complexe **1** est d'une très grande stabilité pouvant même être utilisé en milieu aqueux dans les réactions de couplage avec les protéines [8]. Le ligand organique pyridine constitue un très bon groupement partant favorisant les réactions de couplage avec les sites nucléophiles des macromolécules polyfonctionnelles.

En outre, la capacité de certains métaux de transition $\text{M}(\text{CO})_n$ à activer le système π -Cyclohexadiényle vis à vis de l'attaque nucléophile des ligands organiques a été montrée il y a déjà fort longtemps [9-11]. (Schéma 2)

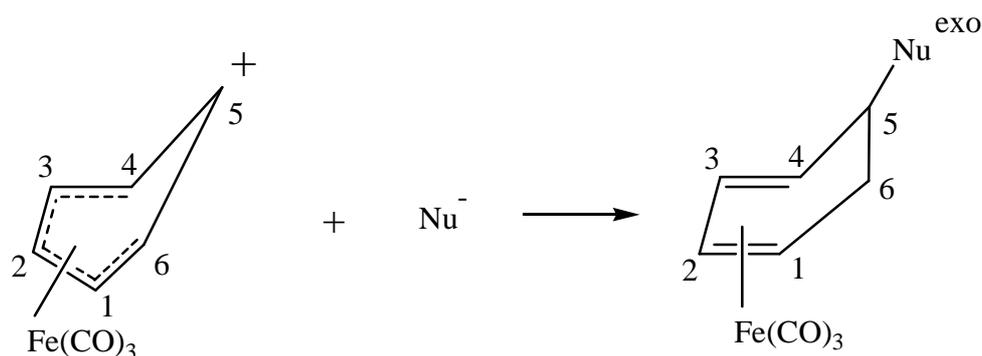


Schéma 2. Addition de nucléophile Nu^- sur le cation π -cyclohexadiényle fer tricarbonyle

Cette réaction est caractérisée par sa haute régio et stéréosélectivité [12-16].

Ainsi, le complexe $(\text{Nu R})\text{M}(\text{CO})_n$ obtenu par addition des nucléophiles Nu^- sur le cation 1-5- η -cyclohexadiényle fer tricarbonyle est de configuration exo [17-19].

Une étude mécanistique [20,21] de l'addition de N-donneur nucléophile sur le système π -cyclohexadiényle fer tricarbonyle a montré que la réaction est de type bimoléculaire et que l'addition nucléophile est l'étape déterminante de la vitesse. Le mécanisme probable serait

d'abord une première étape rapide de formation du nucléophile Nu^- , obtenu par le départ du proton labile conduisant à une forme mésomère stable, laquelle réagit ensuite avec le cation 1-5- η -cyclohexadiényle fer tricarbonyle dans une étape déterminante. La réaction est du 2^{ème} ordre: $\text{Vitesse} = k [\text{complexe}][\text{Nu}^-]$.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux réactions de couplage du complexe **1** [tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio-cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] avec des ligands organiques respectifs : la N-Acétyl histamine, Imidazolidine-2-thione et le 2-aminothiazole.

II-1- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec la N-acétyl histamine

La réaction de couplage de la N-acétyl histamine avec le complexe **1** tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio-cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle, précurseur du cation marqueur $[\text{Fe}(\text{CO})_3(1-5-\eta\text{C}_6\text{H}_7)]^+$ conduit régio et stéréosélectivement au complexe 1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle **2** avec un rendement de 70 %. (Schéma 3).

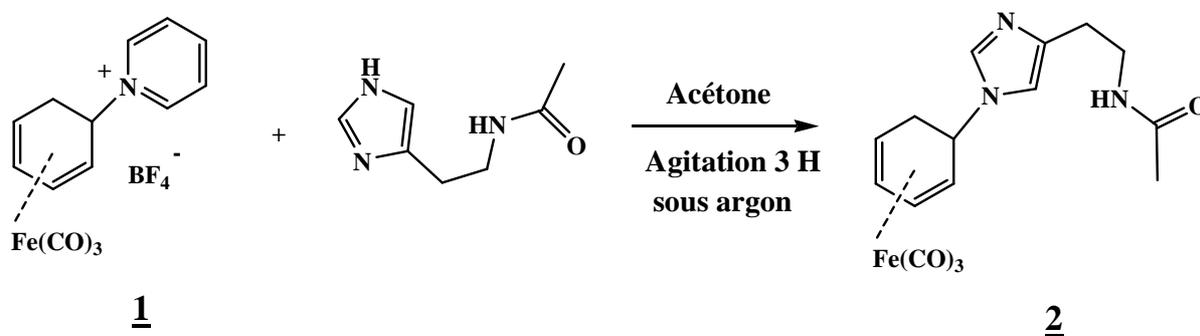


Schéma 3. Réaction de couplage de la N-acétyl histamine avec le complexe fer carbonyle marqueur **1**

II-1-1- Etude par spectroscopie IR

L'interprétation du spectre d'absorption IR du complexe **2** donne en plus des bandes $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide à 1669 et 1565 cm^{-1} et $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ carbonyles terminaux à 1938, 1973 et 2041 cm^{-1} et une autre bande caractéristique $\nu(\text{N-H})$ à 3212 cm^{-1} .

L'absence des bandes $\nu(\text{B-F})$ de l'anion BF_4^- dans la région 1100 cm^{-1} confirme la forme neutre du complexe **2** (Fig. 1).

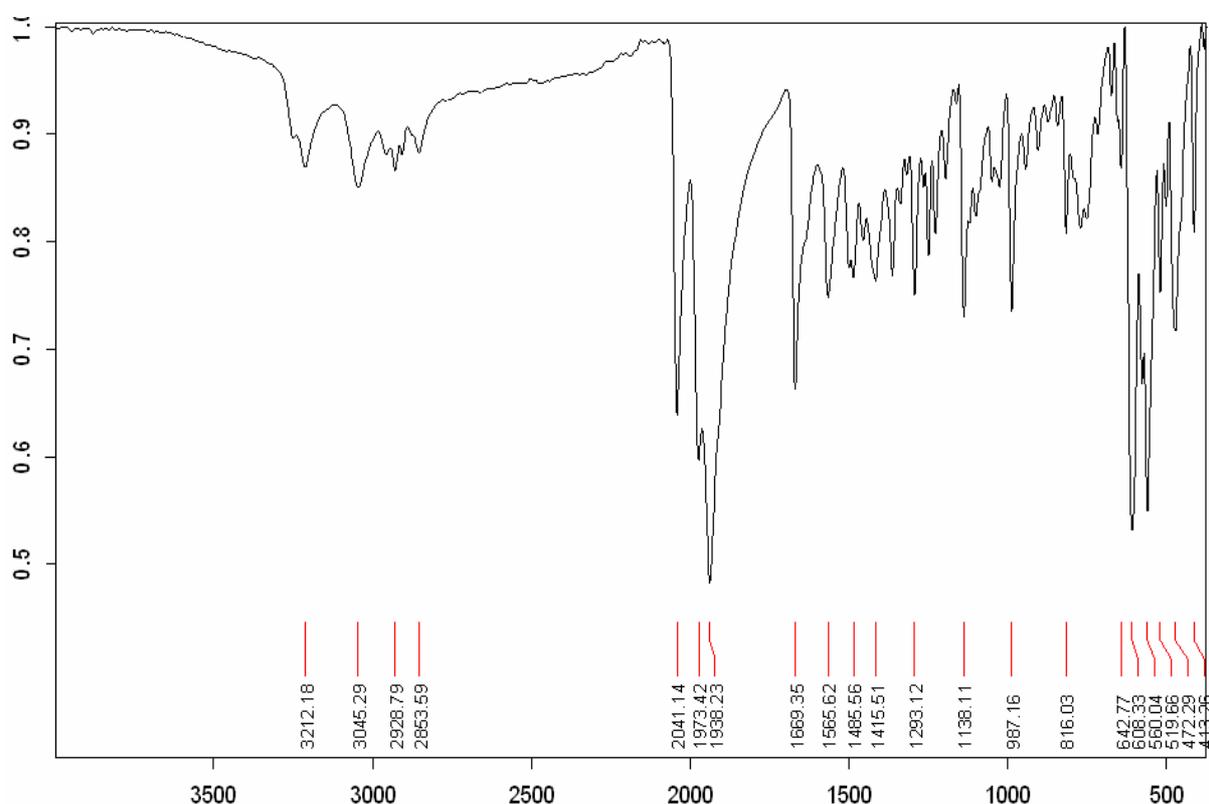


Figure 1. Spectre IR du complexe **2**

II-1-2- Etude par spectroscopie RMN ^1H

Les données spectroscopiques de RMN ^1H caractéristiques de ce complexe sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données spectroscopiques RMN¹H du complexe **2**.

Complexe 2	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ(ppm / TMS)
	3.14(1H,t 4.8Hz, H ¹)
	5.90(1H,t 4.6Hz, H ²)
	5.76(1H,t 4.6 Hz ,H ³)
	3.24(1H,t 4.8 Hz, H ⁴)
	4.80(1H,dt 10.9 et 3Hz , H ⁵)
	1.71(1H,dt 11 et 3Hz, H ⁶)
	2.57(3H,m, H ^{6'} et βCH ₂)
	3.36(2H,m, CH ₂ NH)
	1.83(3H,s, CH ₃ amide)
	6.85(1H,s,H ^b)
7.50(1H, s, H ^a)	

La faible constante de couplage entre les protons H⁵_{éq.} et H⁶_{ax.} du complexe **2** (3 Hz) confirme la configuration exo du ligand organique attaché au carbone 5.

Les protons oléfiniques du ligand cyclohexadiényle du complexe neutre qui sont homologues deux à deux (H₁,H₄ et H₂,H₃) apparaissent sous forme de triplets avec des constantes de couplage respectives de 4,8 Hz et 4,6 Hz.

En conclusion, la réaction de couplage entre le complexe marqueur fer tricarbonyl **1** et l'imidazole de l'histamine, ligand analogue à l'acide aminé histidine qui est un élément constitutif des protéines, serait une bonne voie à entreprendre pour le marquage des protéines[22].

II-2- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec l'Imidazolidine-2-thione

L'addition de l'Imidazolidine-2-thione sur le complexe **1** tétrafluoroborate 1-4- η -5-pyridinio-cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle, précurseur du cation marqueur $[\text{Fe}(\text{CO})_3(1-5-\eta\text{C}_6\text{H}_7)]^+$ conduit régio et stéréosélectivement au complexe 1-4- η -5-N-Imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle **3** avec un rendement de 80 % (schéma 4).

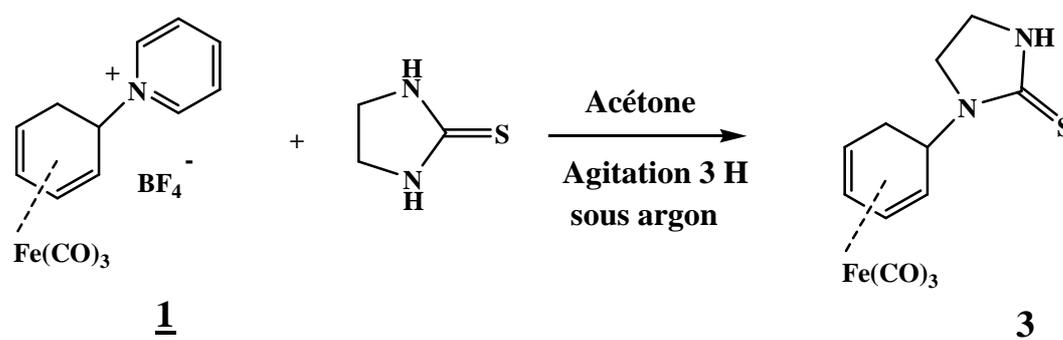


Schéma 4. Réaction de couplage de l'imidazolidine-2-thione avec le complexe fer carbonyle marqueur **1**

II-2-1- Etude par spectroscopie IR

Le spectre infrarouge du complexe **3** ne présente pas de bandes dans la région 1100 cm^{-1} indiquant l'absence de l'anion BF_4^- et confirme la forme déprotonée du complexe **3**. Cependant il apparaît en plus de la bande $\nu(\text{N-H})$ à 3194 cm^{-1} , trois bandes carbonyles terminales à 1949 , 1964 et 2039 cm^{-1} . (Fig. 2).

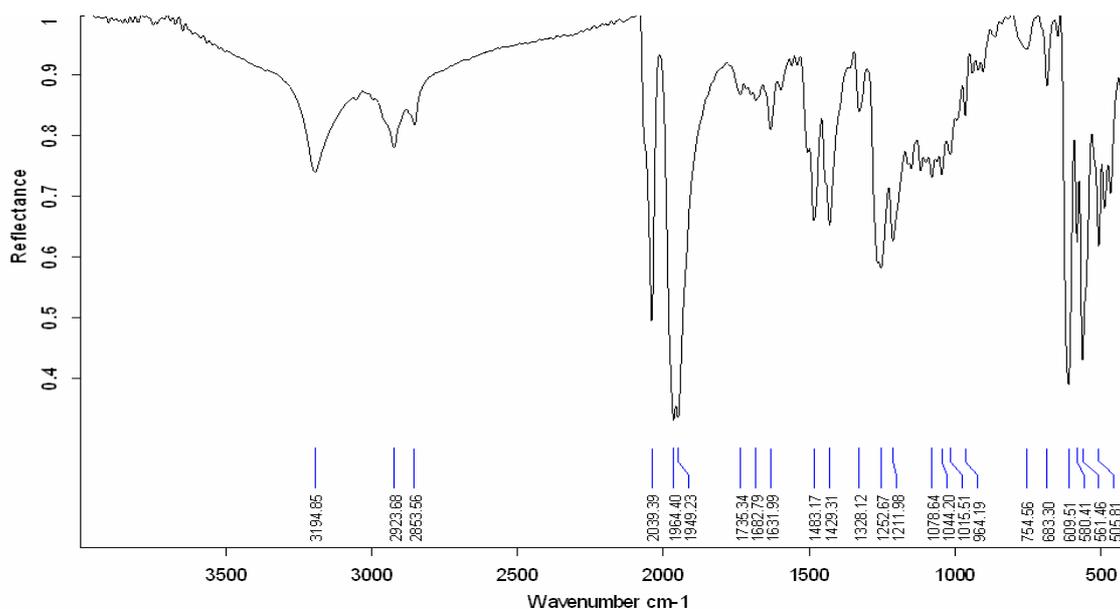


Figure 2. Spectre IR du complexe **3**

II-2-2- Etude par spectroscopie RMN ^1H

Les données spectroscopiques de RMN ^1H caractéristiques de ce complexe sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Données spectroscopiques RMN ^1H du complexe **3**.

Complexe 3	RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm} / \text{TMS})$
	7.35 (1H, s, NH)
	5.76 (1H, t, 4.6 Hz, H ²)
	5.54 (1H, t, 4.6 Hz, H ³)
	5.28 (1H, dt 11 et 3Hz, H ⁵)
	3.62 (4H, chevauchement de multiplets, 2N-CH ₂)
	3.46 (1H, t 4.6 Hz, H ⁴)
	3.07 (1H, t 4.6 Hz, H ¹)
	2.82 (1H, ddd 3.7, 11 et 15.6 Hz, H ⁶)
1.72 ppm (1H, dt 3 and 15.8 Hz, H ⁶)	

La faible constante de couplage ($J=3$ Hz) entre H_5 (équat.) et H_6 (axial) confirme la configuration exo du ligand organique lié au carbone 5.

Les deux protons H^6 et $H^{6'}$ qui ne sont pas équivalents résonnent vers les champs forts respectivement à 1.72 ppm sous forme d'un doublet détriplet avec $J_{6,6'} = 15.8$ Hz et à 2.82 ppm sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé avec $J_{6,6'} = 15.6$ Hz.

En conclusion, la réaction de couplage entre le complexe marqueur fer tricarbonyle **1** et l'imidazolidine-2-thione, serait une bonne voie à entreprendre pour le marquage des médicaments [23,24].

II-3- Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec le 2-aminothiazole

La réaction de couplage de 2-aminothiazole avec le complexe fer carbonyle marqueur **1** donne le complexe 1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle **4** avec un rendement de 70%. (Schéma 5)

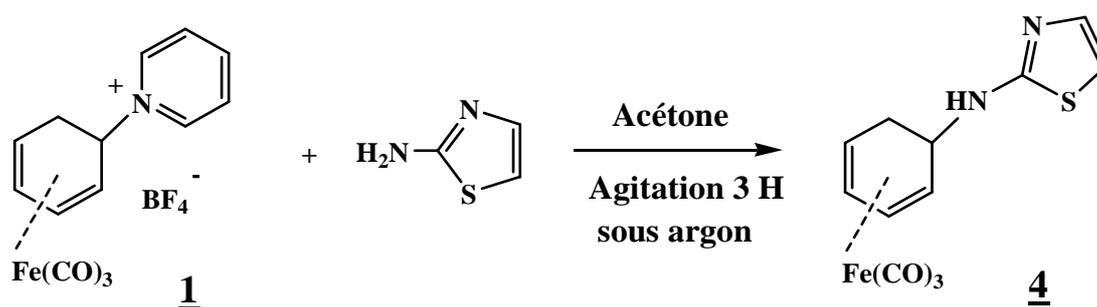


Schéma 5. Réaction de couplage de 2-aminothiazole avec le complexe fer carbonyle marqueur **1**

II-3-1- Etude par spectroscopie IR

Le spectre infrarouge du complexe **4** montre trois bandes d'absorption correspondantes aux vibrations des carbonyles ν (C=O) à 2040, 1952, 1940 cm^{-1} , et une bande à 3148 cm^{-1} correspond la présence de la fonction NH. L'absence des bandes ν (B-F) de l'anion BF_4^- dans la région 1100 cm^{-1} confirme la forme neutre du complexe **4** (Fig. 3).

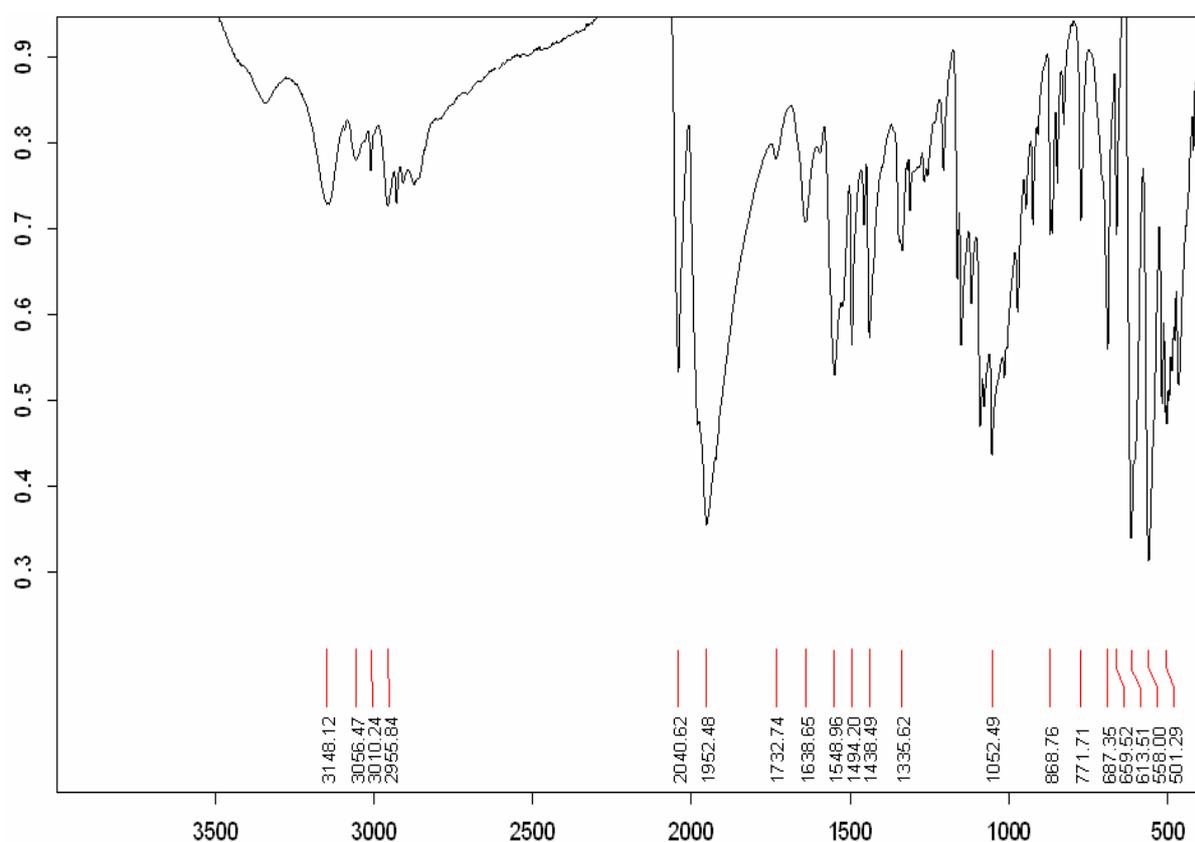
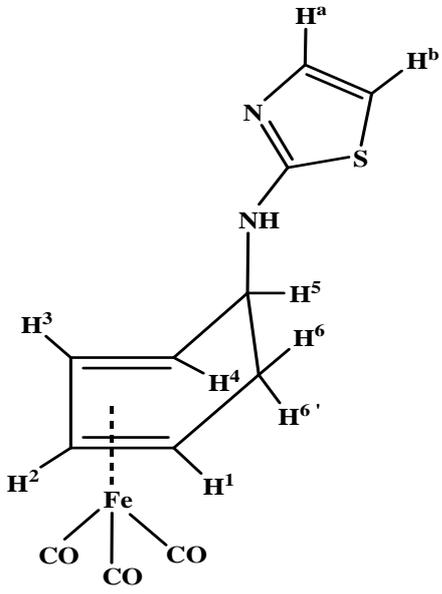


Figure 3. Spectre IR du complexe **4**

II-3-2- Etude par spectroscopie RMN ^1H

Les données spectroscopiques de RMN ^1H caractéristiques de ce complexe sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données spectroscopiques RMN¹H du complexe **4**.

Complexe 4	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ(ppm / TMS)
	3.9 (1H, s, NH), 3.0 (1H, t, 4.6Hz, H ¹) 3.3(1H, t, 4.6 Hz, H ⁴) 4.2 (1H , dt 10.5 et 3.6 Hz , H ⁵) 5.55(1H, t, 4.6Hz, H ²) 5.35(1H, t, 4.6 Hz ,H ³) 1.5 (1H, dt 16.5 et 3.6 Hz, H ⁶) 2.35 (1H,ddd 4, 10.7 et 15.8 Hz ,H ^{6'}) 6.6(1H, d, 4.82Hz, H ^a thiazole) 7.1(1H, d, 4.82Hz, H ^b thiazole)

La faible constante de couplage entre les protons H⁵_{éq.} et H⁶_{ax.} du complexe **4** (3,6 Hz) confirme la configuration exo du ligand organique attaché au carbone 5.

Les deux protons non équivalents H⁶ et H^{6'} du complexe **4** sortent un peu plus blindés que ceux du complexe **3** respectivement à 1,5 ppm sous forme d'un doublet détriplé avec J_{6,6'} = 16.5 Hz et à 2,35 ppm sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé avec J_{6,6'} = 15.8 Hz

En conclusion, les réactions de couplage entre le complexe marqueur fer tricarbonyl **1** et les ligands organiques 2-aminothiazole, Imidazolidine-2-thione et N-acétyl histamine seraient une bonne voie à entreprendre pour le marquage des macromolécules [23, 24].

II-4- Conclusion

L'addition des différents ligands organiques N-nucléophiles sur le cation intermédiaire (1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyle donne les complexes **2**, **3** et **4**. Ces complexes ont été identifiés par les différentes méthodes d'analyses (IR, RMN¹H).

Leurs spectroscopies IR montrent la présence de trois bandes carbonyles intenses dans la région 1900-2100 cm⁻¹, conformément au mode de vibration respectif e ou a₁. Celles-ci sont facilement attribuées aux ligands carbonyles coordonnés au fer.

Comparées aux bandes $\nu\text{C}\equiv\text{O}$ associées au mode de vibration e du complexe **2**, un déplacement de 9 et 21 cm⁻¹ vers les faibles nombres d'ondes est observé pour les bandes des complexes **3** et **4** respectivement. Cela est vraisemblablement dû à la non équivalence du transfert de charges, lequel dépend de la force nucléophile (pouvoir électrodonneur) des différents ligands organiques (**N-acétyl histamine** > **Imidazolidine-2-thione** > **2-aminothiazole**).

En outre, il n'y a pas de bandes dans la région 1100 cm⁻¹ (l'absence de l'anion BF₄⁻), indiquant qu'ils sont sous forme neutre.

En spectroscopie RMN ¹H, la configuration exo des différents ligands organiques N-nucléophiles est expliquée par la petite constante de couplage (3 Hz) entre H⁵ et H⁶

bibliographie

- [1] M. Salmain, G. Jaouen, C. R. Chimie 6 (2003) 249–258.
- [2] M. Salmain, A. Vessières, P. Brossier, I. S. Butler, G. Jaouen, J. Immunol. Methods 148 (1992) 65-75.
- [3] G. Jaouen, A. Vessitres, S. Top, A. A. Ismail, I. S. Butler, C. R. Acad. SC. Paris, 298 (1984) 683.
- [4] G. Jaouen, A. Vessieres, Pure Appl. Chem. 57 (1985) 1865.
- [5] G. Jaouen, A. Vessieres, S. Top, J. Am. Chem. Sot. 107 (1985) 4778.
- [6] S. Tondu, S. Top, A. Vessieres, G. Jaouen, J. Chem. Sot., Chem. Comm. (1985) 326.
- [7] M. Mokhtari, A. Mousser, M. Salmain, G. Jaouen, C. R. Chim. 8 (2005) 85-90.
- [8] E. A. Christopher, S. C. Colin, E. Orsolya, A. F. Mark, G. R. Stephenson, J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1994).
- [9] D. A. White, Organomet. Chem. Rev., Sect.A 3 (1968) 497.
- [10] A. J. Birch, I. D. Jenkins, H. Ed. Alper, Academic Press: New York, (1976); Vol. I, p1.
- [11] Davies, S.G. Green, M. L. H. Mingos, D. M. P. Tetrahedron, 34 (1978) 3047.
- [12] J.G. Atton, L. A. P. Kane-Maguire, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (1982) 1491.
- [13] S. Evans, L. A. P. Kane-Maguire, unpublished results.
- [14] Y.K. Chung, D.A. Sweigart, unpublished results.
- [15] P. L. J. Pauson, Organomet. Chem. (1980) 200, 207.
- [16] P. Hackett, B.F.G. Johnson, J. Lewis, G. Jaouen, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (1982) 1247.
- [17] Birch, J. Ann. N. Y. Acad. Sci. 333 (1980) 107.
- [18] Birch, A. J. Kelly, L. F. Narula, A. S. Tetrahedron 38 (1982) 1813.
- [19] Pearson, A. J. Acc. Chem. Res. 13 (1980) 463.
- [20] L. A. P. Kane-Maguire, J. Chem. Soc. A (1971) 1602.
- [21] A. J. Birch, D. Bogsanyi, L. F. Kelly, J. Orgaomet. Chem. C39 (1981) 214.
- [22] A. Gorfti, M. Salmain, G. Jaouan, M. J. McGlinchey, A. Bennouna, A. Mousser, Organometallics. 15 (1996) 142-151.
- [23] A. Varenne, A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, J. Immunological Methods, 186 (1995) 195-204.
- [24] A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, J. Pharm. Biomed. Anal. 21 (1999) 625-633.

CHAPITRE III
ETUDES CRISTALLOGRAPHIQUES

III- INTRODUCTION

A travers l'étude structurale des complexes fer tricarbonyles, il s'agit d'établir une approche réelle de l'intérêt de ce type de composés pour la résolution de structures plus complexes telles que les peptides et les protéines. Pour cela, nous avons élaboré les cristaux des trois complexes : [1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **2**, [1-4- η -5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **3** et [1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **4**, afin de déterminer leur structure cristalline par diffraction des rayons X.

III-1- Etude de la structure du complexe [1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **2**

III-1-1- Conditions d'enregistrement et affinement de la structure

La collecte des intensités diffractées par un monocristal préalablement choisi, a été réalisée à l'aide d'un diffractomètre à 4 cercles de type APEXII Bruker muni d'un détecteur bidimensionnel CCD avec la radiation $K\alpha$ du molybdène (λ Mo $K\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$).

La structure cristalline a été résolue à l'aide de l'ensemble des programmes disponibles dans le package WinGX [1]. Le programme Sir92 [2] a été utilisé pour déterminer le modèle structural. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur des cartes de Fourier différences. L'affinement final du modèle structural a été effectué par la méthode des moindres carrés, à l'aide du programme SHELXL-97 [3], en considérant les facteurs d'agitation thermiques isotropes des atomes d'hydrogène, contrairement aux autres atomes qui sont définis comme anisotropes. L'affinement conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R_1 = 3,89 \%$ et pondéré $\omega R_2 = 12,04 \%$ avec une estimée de la variance de 1,093. Les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement des intensités diffractées sont

regroupées dans le tableau 1. Les distances interatomiques et les angles de valences sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Les représentations des structures (molécule, maille et packing) ont été réalisées à l'aide des programmes graphiques Ortep III [4] et MERCURY 1.4.1 [5].

Tableau 1: Données cristallographiques du complexe 2

Formule chimique	C ₁₆ H ₁₇ Fe N ₃ O ₄
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P $\bar{1}$
a (Å)	7,318(5)
b (Å)	10,611(5)
c (Å)	12,402(5)
α (°)	103,947(5)
β (°)	106,834(5)
γ (°)	100,363(5)
V (Å ³)	861,7(8)
Z	2
d _x	1,431
F (000)	384
Réflexion collectées	18722
Réflexion uniques (R _{int})	2913 (0,0463)
Limites h, k, l	h = -8 → 8 k = -12 → 12 l = -14 → 14
wR ₂	0,1204
R ₁ (all data)	0,0553
R ₁ (obs data)	0,0389
Goof	1,0930

Tableau 2: Distances interatomiques (Å) dans le complexe **2**

Fe(1)-C(11)	1,757(4)	C(4)-C(3)	1,418(4)
Fe(1)-C(12)	1,780(4)	C(4)-C(5)	1,510(4)
Fe(1)-C(10)	1,791(4)	C(9)-C(8)	1,349(4)
Fe(1)-C(2)	2,040(4)	C(9)-C(13)	1,489(4)
Fe(1)-C(3)	2,044(3)	O(4)-C(15)	1,225(4)
Fe(1)-C(1)	2,097(3)	C(1)-C(2)	1,410(5)
Fe(1)-C(4)	2,103(3)	C(1)-C(6)	1,501(4)
N(1)-C(7)	1,343(4)	C(2)-C(3)	1,394(5)
N(1)-C(8)	1,368(4)	C(15)-C(16)	1,503(5)
N(1)-C(5)	1,477(4)	C(6)-C(5)	1,532(4)
N(2)-C(7)	1,317(4)	O(3)-C(12)	1,150(4)
N(2)-C(9)	1,378(4)	C(11)-O(2)	1,148(4)
N(3)-C(15)	1,338(4)	O(1)-C(10)	1,138(5)
N(3)-C(14)	1,447(4)	C(14)-C(13)	1,507(4)

Tableau 3 : Principaux angles de valence (°) dans le complexe **2**

C(11)-Fe(1)-C(12)	100,41(18)	C(5)-C(4)-Fe(1)	108,31(19)
C(11)-Fe(1)-C(10)	101,85(19)	C(8)-C(9)-N(2)	109,3(3)
C(12)-Fe(1)-C(10)	92,83(17)	C(8)-C(9)-C(13)	129,5(3)
C(11)-Fe(1)-C(2)	130,95(17)	N(2)-C(9)-C(13)	121,1(3)
C(12)-Fe(1)-C(2)	91,24(16)	C(9)-C(8)-N(1)	107,4(3)
C(10)-Fe(1)-C(2)	125,16(17)	C(2)-C(1)-C(6)	119,9(3)
C(11)-Fe(1)-C(3)	134,76(16)	C(2)-C(1)-Fe(1)	67,9(2)
C(12)-Fe(1)-C(3)	120,77(16)	C(6)-C(1)-Fe(1)	109,8(2)
C(10)-Fe(1)-C(3)	94,48(17)	C(3)-C(2)-C(1)	115,2(3)
C(2)-Fe(1)-C(3)	39,93(14)	C(3)-C(2)-Fe(1)	70,19(19)
C(11)-Fe(1)-C(1)	91,70(16)	C(1)-C(2)-Fe(1)	72,3(2)
C(12)-Fe(1)-C(1)	93,09(15)	O(4)-C(15)-N(3)	121,6(3)
C(10)-Fe(1)-C(1)	163,98(16)	O(4)-C(15)-C(16)	122,6(3)
C(2)-Fe(1)-C(1)	39,82(13)	N(3)-C(15)-C(16)	115,8(3)
C(3)-Fe(1)-C(1)	69,74(14)	C(2)-C(3)-C(4)	115,4(3)
C(11)-Fe(1)-C(4)	96,70(15)	C(2)-C(3)-Fe(1)	69,9(2)
C(12)-Fe(1)-C(4)	160,31(16)	C(4)-C(3)-Fe(1)	72,25(19)
C(10)-Fe(1)-C(4)	93,14(15)	C(1)-C(6)-C(5)	110,7(3)
C(2)-Fe(1)-C(4)	70,05(13)	O(2)-C(11)-Fe(1)	176,1(4)
C(3)-Fe(1)-C(4)	39,98(12)	O(3)-C(12)-Fe(1)	177,7(4)
C(1)-Fe(1)-C(4)	76,65(13)	O(1)-C(10)-Fe(1)	178,5(4)
C(7)-N(1)-C(8)	105,8(3)	N(1)-C(5)-C(4)	111,4(2)
C(7)-N(1)-C(5)	126,2(3)	N(1)-C(5)-C(6)	111,2(3)
C(8)-N(1)-C(5)	127,4(3)	C(4)-C(5)-C(6)	110,9(2)
C(7)-N(2)-C(9)	104,8(2)	N(3)-C(14)-C(13)	112,4(3)
C(15)-N(3)-C(14)	122,2(3)	C(9)-C(13)-C(14)	113,9(3)
C(3)-C(4)-C(5)	120,2(3)	N(2)-C(7)-N(1)	112,7(3)
C(3)-C(4)-Fe(1)	67,78(18)		

III-1-2- Description de la structure du complexe 2

L'Ortep du complexe [1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] 2 est représenté sur la Figure 1. Le ligand N-acétyl histamine est greffé sur le système cyclohexadiényle-Fe(CO)₃ du côté opposé de l'entité organométallique Fe(CO)₃ (configuration exo) par l'intermédiaire d'une liaison C(5)-N(1) égale à 1,477(4) Å.

La géométrie du groupement cyclohexadiène-Fe(CO)₃ dans le complexe 2 est très voisine de la géométrie adoptée par le même groupement dans d'autres systèmes cyclohexadiène-Fe(CO)₃ [6-8]. En effet, les sept atomes de carbone liés à l'atome de fer réalisent un polyèdre que l'on peut faire dériver d'un octaèdre très déformé par dédoublement de l'un des sommets. Celui-ci, opposé à C(11), se transformerait en C(2) et C(3).

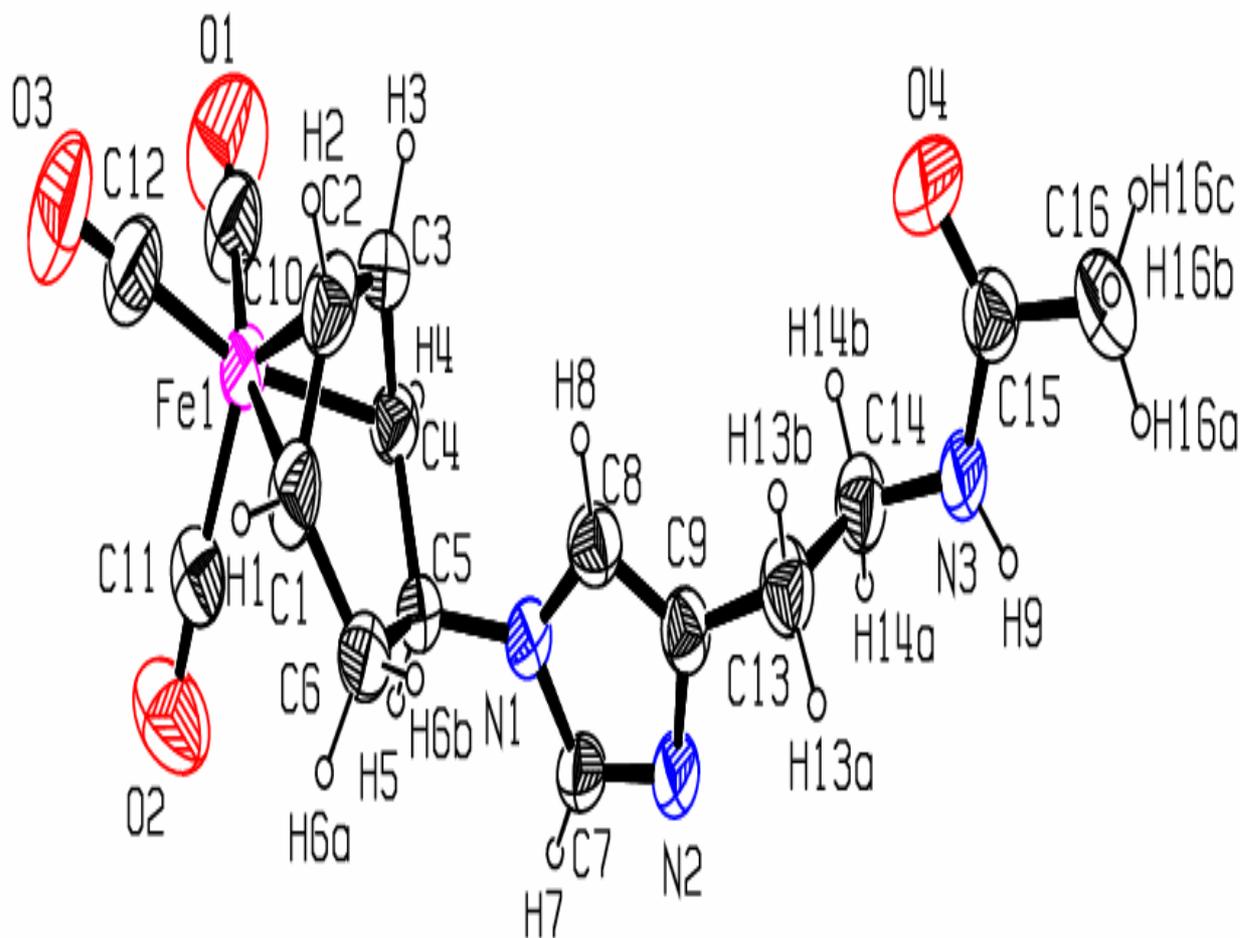


Figure 1: Ortep du complexe 2.

L'atome de fer est compris entre le plan passant par les trois atomes de carbone C(10), C(11), C(12) des groupements carbonyles et le plan passant par les atomes de carbone C(1), C(2), C(3), C(4) du fragment cyclohexadiène, l'angle formé par ces deux plans a une valeur de $14,98^\circ$. La distance du fer aux deux plans est respectivement égale à 0,861 et 1,627 Å.

Le fragment cyclohexadiène du complexe **2** présente une conformation chaise, l'angle dièdre observé entre le plan C(1), C(2), C(3), C(4) et le plan C(4), C(5), C(6), C(1) est de $39,27^\circ$ est comparable à ceux observés dans d'autres systèmes [substitué-cyclohexadiène-Fe(CO)₃]. ($41,7-42,2^\circ$) [9-11].

Les distances Fe-C, dans lesquelles C est un atome du fragment cyclohexadiène, comprennent, au centre, deux distances courtes très voisines Fe-C(2) et Fe-C(3) de longueur moyenne 2,042 Å et, aux extrémités, deux distances sont légèrement plus longues que les précédentes Fe-C(1) et Fe-C(4) de longueur moyenne 2.10 Å. Ces valeurs ne diffèrent pas beaucoup de celles trouvées dans la littérature pour des complexes analogues [12, 13].

La longueur de la liaison Fe-C(11) est de 1,757(4) Å plus courte que les deux autres distances Fe-C(10), Fe-C(11) de longueur moyenne 1.785 Å. Ceci peut être expliqué par l'effet π retour du métal vers le CO (caractère π -accepteur) du fait de l'effet donneur de ligand N-acétyl histamine. Plus la longueur M-CO est courte, plus le caractère π est important et plus la liaison est forte.

Les longueurs des liaisons C-O sont égales et ont une valeur moyenne de 1,145 Å. Ces distances restent donc semblables à toutes celles trouvées dans les complexes analogues du type cyclohexadiène-Fe(CO)₃ [12-14]. Par contre, cette similitude n'est plus totalement conservée pour les angles (O)C-Fe-C(O). Ces trois angles valent C(11)-Fe-C(12)= $100.41(18)^\circ$, C(10)-Fe-C(11) = $101.85(19)^\circ$ et C(10)-Fe-C(12) = $92.83(17)^\circ$. L'angle C(10)-Fe-C(12), situé en cis de la liaison C(3)-C(2), présente une diminution notable. Cette déviation angulaire nous permet de supposer que le remplacement dans le fragment

cyclohexadiène de la pyridine par un ligand N-acétyl histamine a une influence sur la géométrie du groupement fer tricarbonyle.

Les angles Fe-C-O sont compris entre $176,1(4)^\circ$ et $178,5(4)^\circ$, ces écarts à la valeur théorique de 180° sont surtout dus aux contraintes stériques.

La représentation en perspective du contenu de la maille montre la disposition dans l'espace de deux molécules occupant les positions générales et leur mise en ordre se fait par l'opération de symétrie selon le groupe de symétrie $P\bar{1}$ (Fig. 2).

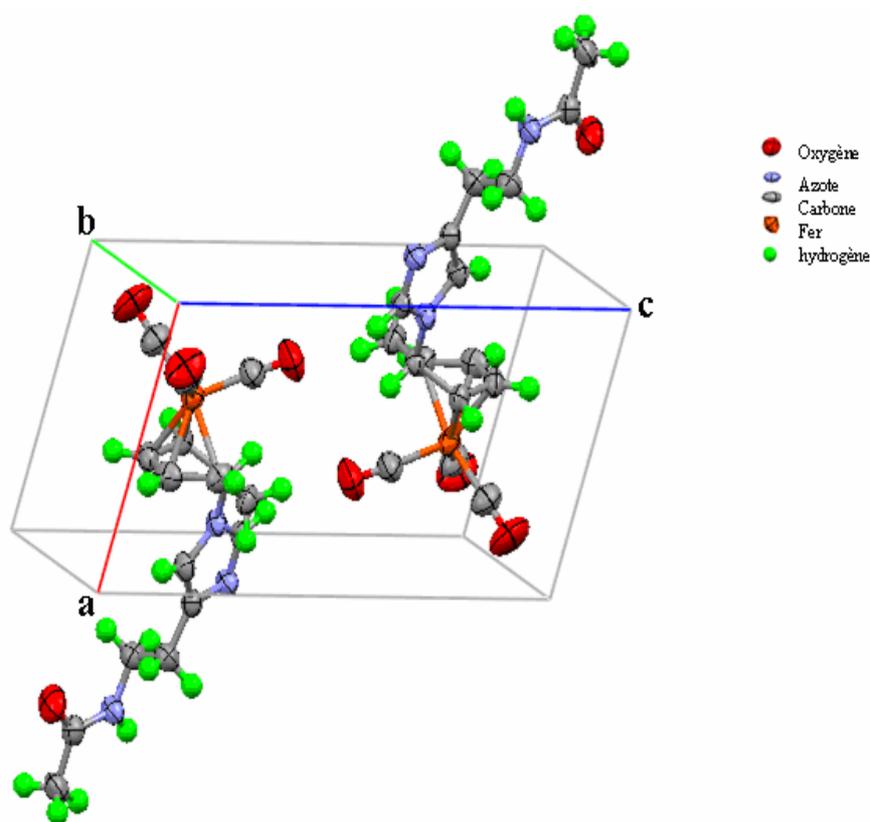


Figure 2: Vue en perspective de la maille du complexe 2.

III-1-3-Interactions hydrogène dans le complexe 2

Le complexe étudié 2 présente trois liaisons hydrogène de type N-H...N, C-H...O qui contribuent à la cohésion de l'édifice cristallin (Tableau 4).

Tableau 4: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **2**

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
N(3)-H(2A).....N(2) ⁱ	0,859	2,128	2,985	174,31
C(4)-H(4)....O(1) ⁱⁱ	0,979	2,618	3,511	151,67
C(3)-H(3)....O(1) ⁱⁱⁱ	0,980	2,507	3,164	124,29

Codes de symétrie : *i* (-1-x, -y, 1-z); *ii* (1+x, y, z); *iii* (-x, 1-y, 2-z)

La jonction entre les différentes molécules est assurée principalement par trois liaisons hydrogènes à deux centres qui sont mises en jeu entre les atomes H2A et N2, H4 et O1, H3 et O1 (Fig. 3).

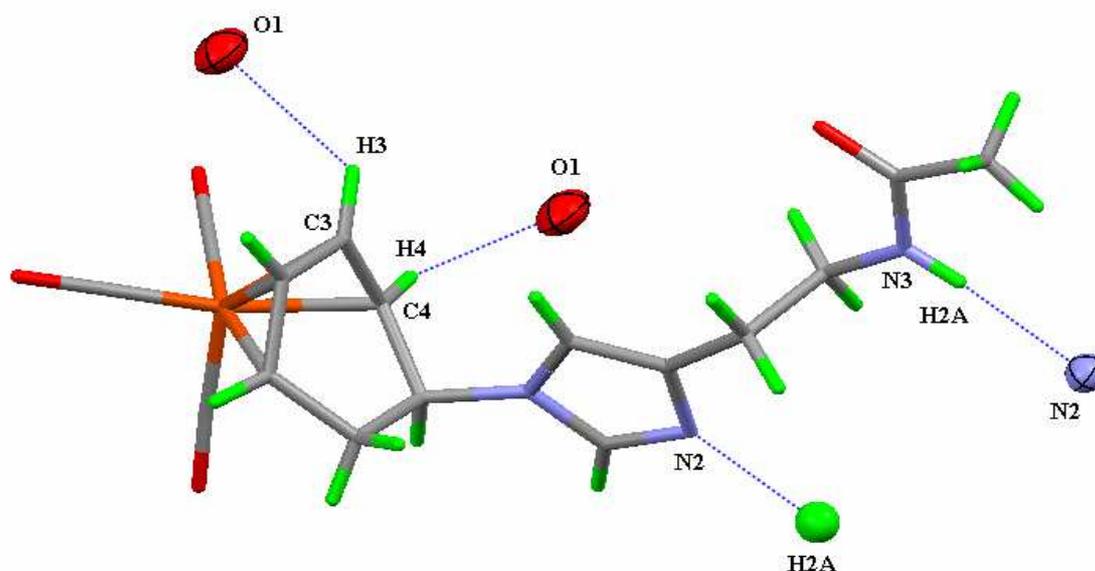


Figure 3: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **2**

Ces liaisons hydrogène donnent un réseau tridimensionnel qui assure la jonction entre les différentes molécules. L'agencement des molécules dans le réseau est présenté en projection sur le plan (b, c), (a, c), (a, b) (Fig. 4, 5, 6).

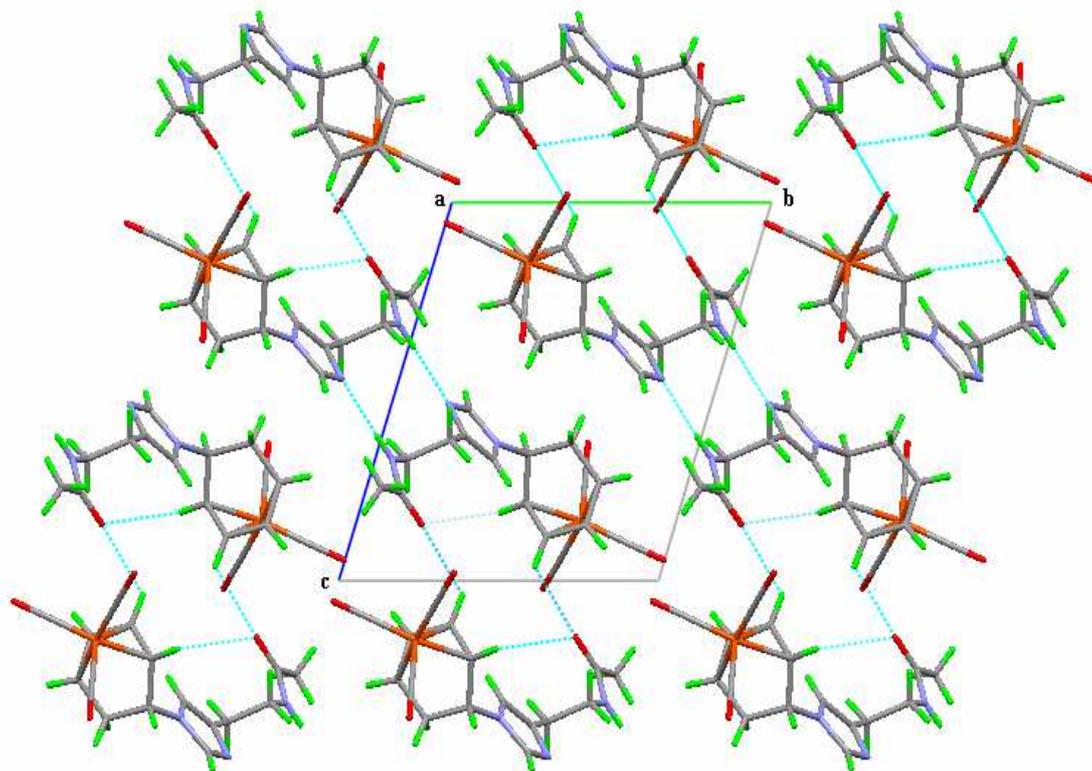


Figure 4: la projection de la structure sur le plan (b, c).

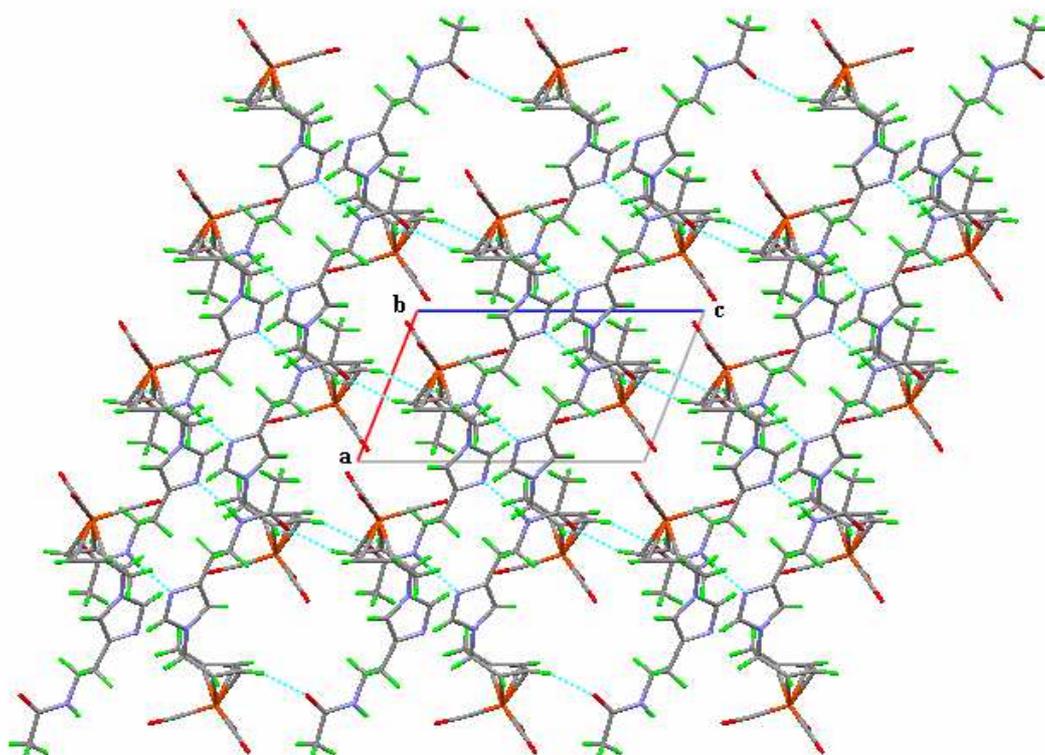


Figure 5: la projection de la structure sur le plan (a, c)

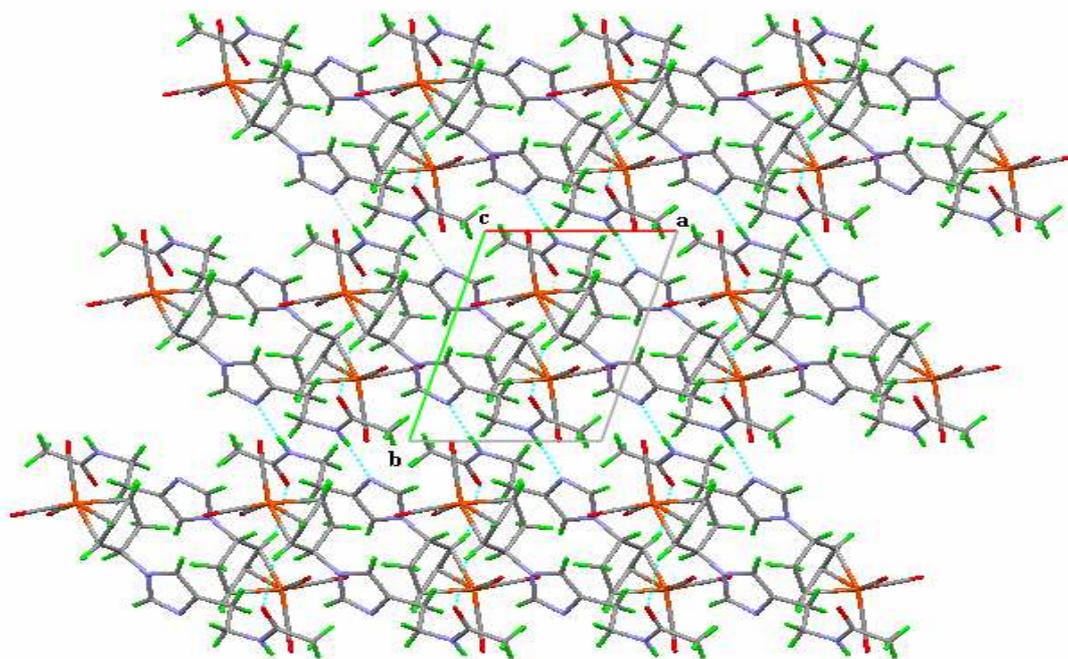


Figure 6: la projection de la structure sur le plan (a,b)

La projection sur le plan (b, c) montre une distribution des molécules se disposant par inversion, cette disposition est assurée par des liaisons hydrogène formant des chaînes parallèles au plan (0 $\bar{1}$ 1). La projection de l'empilement sur les plans (a, c), (a, b) montre que les molécules forment des couches dimériques parallèles qui se développent le long de l'axe a.

III-2- Etude de la structure du complexe [1-4- η -5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] 3

III-2-1- Conditions d'enregistrement et affinement de la structure

La collection et l'enregistrement des intensités diffractées d'un monocristal de dimensions 0,3 x 0,2 x 0,02 mm ont été effectuées sur un diffractomètre à quatre cercles de type APEXII Bruker muni d'un détecteur bidimensionnel CCD avec la radiation $K\alpha$ du molybdène (λ Mo $K\alpha$ = 0,71073 Å). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 5. Le traitement des données de diffraction à l'aide de l'ensemble des programmes disponibles dans le package WinGX [1] nous a permis de déterminer la structure. Le modèle structural a été effectué par le programme Sir92 [2].

Tous les atomes d'hydrogène ont été placés sur des cartes de Fourier différences lors de l'affinement de la structure par la méthode des moindres carrés, à l'aide de SHELXL-97 [3]. L'affinement final a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R_1 = 7,78\%$ et pondéré $wR_2 = 10,82\%$ avec une estimée de la variance de 0,9490. Les distances interatomiques et les angles de valences sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 5: Données cristallographiques du complexe **3**

Formule chimique	$C_{12} H_{12} Fe N_2 O_3 S$
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	6,5742(10)
b (Å)	6,7450(8)
c (Å)	30,360(4)
α (°)	90,036(14)
β (°)	92,686(11)
γ (°)	90,160(14)
V (Å ³)	1344,8(3)
Z	4
d_x	1,581
F (000)	656
Réflexion collectées	12901
Réflexion uniques (R_{int})	5949 (0,1059)
Limites h, k, l	h = -8 → 8 k = -8 → 8 l = -37 → 39
wR_2	0,1082
R_1 (all data)	0,2333
R_1 (obs data)	0,0778
Goof	0,9490

Tableau 6: Distances interatomiques (Å) dans le complexe **3**

	Molécule A	Molécule B
Fe(1)-C(11)	1,773(9)	1,784(8)
Fe(1)-C(12)	1,790(7)	1,784(7)
Fe(1)-C(10)	1,791(8)	1,811(9)
Fe(1)-C(3)	2,042(6)	2,025(7)
Fe(1)-C(2)	2,043(7)	2,049(7)
Fe(1)-C(4)	2,100(5)	2,088(6)
Fe(1)-C(1)	2,116(6)	2,099(7)
C(7)-S(1)	1,661(7)	1,693(7)
C(5)-N(1)	1,463(6)	1,451(7)
C(4)-C(3)	1,421(8)	1,417(7)
C(5)-C(4)	1,516(7)	1,511(8)
C(7)-N(2)	1,342(7)	1,323(8)
N(1)-C(7)	1,345(7)	1,340(7)
C(5)-C(6)	1,538(7)	1,549(7)
C(1)-C(2)	1,417(8)	1,412(8)
C(1)-C(6)	1,502(8)	1,492(8)
C(2)-C(3)	1,370(8)	1,373(8)
C(12)-O(3)	1,138(7)	1,135(7)
C(10)-O(1)	1,137(7)	1,121(7)
C(11)-O(2)	1,144(7)	1,142(7)
N(2)-C(8)	1,428(8)	1,455(7)
C(9)-C(8)	1,526(7)	1,507(9)
N(1)-C(9)	1,443(7)	1,461(7)

Tableau 7: Principaux angles de valence (°) dans le complexe **3**

	Molécule A	Molécule B
C(11)-Fe(1)-C(12)	100,7(3)	100,7(3)
C(11)-Fe(1)-C(10)	101,7(3)	101,7(3)
C(12)-Fe(1)-C(10)	91,8(3)	92,4(3)
C(11)-Fe(1)-C(3)	135,8(2)	136,4(3)
C(12)-Fe(1)-C(3)	119,0(3)	118,4(3)
C(10)-Fe(1)-C(3)	96,1(3)	95,6(3)
C(11)-Fe(1)-C(2)	127,3(3)	128,0(3)
C(12)-Fe(1)-C(2)	93,0(3)	92,1(3)
C(10)-Fe(1)-C(2)	128,7(3)	128,2(3)
C(3)-Fe(1)-C(2)	39,2(2)	39,4(2)
C(11)-Fe(1)-C(4)	98,9(3)	99,3(3)
C(12)-Fe(1)-C(4)	159,1(3)	158,6(3)
C(10)-Fe(1)-C(4)	91,6(3)	90,7(3)
C(3)-Fe(1)-C(4)	40,1(2)	40,3(2)
C(2)-Fe(1)-C(4)	69,0(3)	69,6(2)
C(11)-Fe(1)-C(1)	87,8(3)	88,4(3)
C(12)-Fe(1)-C(1)	97,5(3)	97,2(3)
C(10)-Fe(1)-C(1)	165,3(3)	164,6(3)
C(3)-Fe(1)-C(1)	69,4(2)	69,3(3)
C(2)-Fe(1)-C(1)	39,8(2)	39,8(2)

C(4)-Fe(1)-C(1)	75,7(2)	76,0(3)
C(3)-C(4)-C(5)	120,0(6)	119,5(5)
C(3)-C(4)-Fe(1)	67,8(3)	67,5(4)
C(5)-C(4)-Fe(1)	110,7(4)	110,7(4)
N(2)-C(7)-N(1)	106,9(6)	109,3(6)
N(2)-C(7)-S(1)	125,4(5)	124,6(5)
N(1)-C(7)-S(1)	127,7(5)	126,0(6)
N(1)-C(5)-C(4)	109,9(4)	110,5(5)
N(1)-C(5)-C(6)	111,4(5)	111,6(5)
C(4)-C(5)-C(6)	110,2(5)	109,9(5)
C(2)-C(1)-C(6)	120,2(5)	121,3(6)
C(2)-C(1)-Fe(1)	67,3(3)	68,2(4)
C(6)-C(1)-Fe(1)	110,0(4)	110,0(4)
C(2)-C(3)-C(4)	114,4(6)	115,8(5)
C(2)-C(3)-Fe(1)	70,4(4)	71,3(4)
C(4)-C(3)-Fe(1)	72,1(3)	72,3(4)
C(1)-C(6)-C(5)	110,5(4)	110,2(5)
C(3)-C(2)-C(1)	116,4(6)	114,7(5)
C(3)-C(2)-Fe(1)	70,4(4)	69,3(4)
C(1)-C(2)-Fe(1)	72,9(4)	72,0(4)
O(3)-C(12)-Fe(1)	179,3(6)	179,1(6)
O(1)-C(10)-Fe(1)	178,4(7)	177,7(7)
O(2)-C(11)-Fe(1)	177,8(7)	176,9(7)
N(2)-C(8)-C(9)	101,6(5)	101,1(5)
N(1)-C(9)-C(8)	102,6(5)	104,2(5)
C(7)-N(1)-C(9)	112,5(5)	110,2(5)
C(7)-N(1)-C(5)	124,4(6)	125,7(5)
C(5)-N(1)-C(9)	122,8(5)	123,9(5)
C(7)-N(2)-C(8)	114,0(5)	113,0(6)

III-2-2- Description de la structure du complexe **3**

L'Ortep du complexe [1-4- η -5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **3** est représenté sur la Figure 7. Le dimère (C₂₄H₂₄N₄S₂) Fe₂(CO)₆ est une unité asymétrique formée par deux molécules (molécule A et molécule B) de formule (C₁₂H₁₂N₂S) Fe(CO)₃, reliées par des interactions interatomiques. Le cristal analysé du complexe **3** est l'énantiomère exo (les atomes N1 (thioimidazole), C2 et C3 (éthylène) sont situés sur le même côté dans les deux molécules). L'addition du ligand imidazolidine-2-thione par l'intermédiaire d'une liaison C(5)-N(1) est iso structurale au complexe **2**. Les valeurs des distances C(5)-N(1) varient de 1,463(6) à 1,451(7) Å, ces valeurs ne diffèrent pas beaucoup de celles trouvées pour le complexe **2** de valeur 1,477(4) Å.

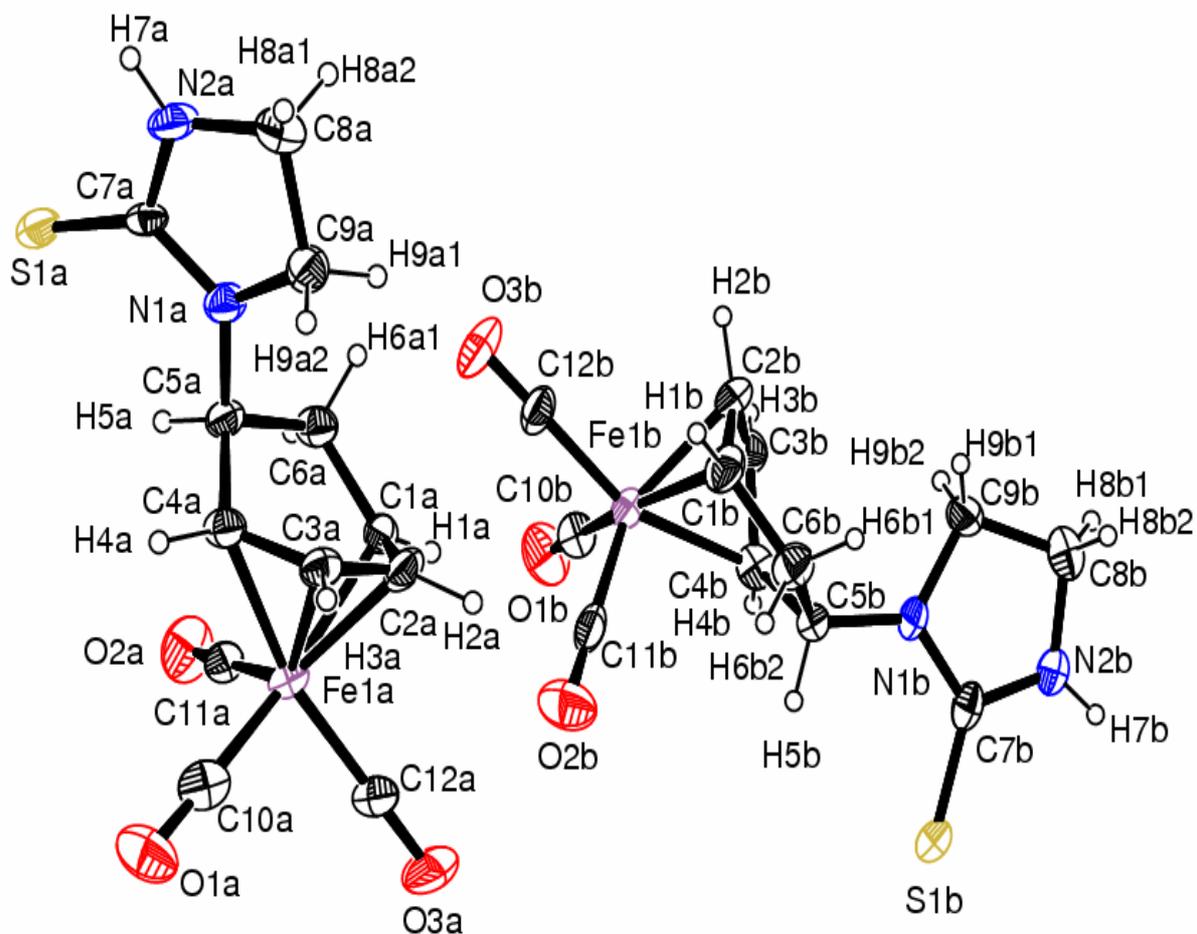


Figure 7: Ortep du complexe **3**.

La géométrie des l'entourage du fer peut être approximativement décrite comme étant celle d'un octaèdre déformé : trois des sommets sont occupés par les carbones des groupes carbonyle, tandis que les points milieux des liaisons C(3)-C(2), C(2)-C(1) et C(1)-C(6) de fragment cyclohexadiène occupent les trois autres sites. La valeur de l'angle dièdre formé par le plan passant par les trois atomes de carbone des groupements carbonyles et le plan passant par les atomes C(1),C(2),C(3),C(4) du fragment cyclohexadiène dans le complexe **3** est de $15,78^\circ$ dans la molécule A et de $15,19^\circ$ dans la molécule B. Ces valeurs sont supérieures à celles trouvées pour le complexe **2** de valeur $14,98^\circ$. Les distances du fer aux deux plans sont de $(0,872 ; 1,641 \text{ \AA})$ et $(0,871 ; 1,627 \text{ \AA})$ respectivement pour les molécules A et B.

L'angle dièdre dans le complexe **3** entre le plan C(1),C(2),C(3),C(4) et le plan C(1),C(6),C(5),C(4) du fragment cyclohexadiène est de 39,8° dans les deux molécules A et B et est légèrement plus important que celle du complexe **2** (39,27°).

L'atome métallique est porteur de trois groupes carbonyles. L'axe ternaire de cet ensemble est orienté perpendiculairement au plan des atomes de carbone C(1),C(2),C(3),C(4). L'absence de symétrie C_{3v} du groupement $Fe(CO)_3$ est encore accentuée. En effet, en plus de la diminution de l'angle C(12)-Fe-C(10) (91,78° dans la molécule A et de 92,37° dans la molécule B) on observe une dispersion légèrement plus grande de la longueur de la liaison Fe-C(11) (1,773(9) Å dans la molécule A et de 1,784(8) Å dans la molécule B par rapport au complexe **2** (1,757(4) Å). Par contre, les liaisons carbone-oxygène des groupements carbonyles restent du même ordre de grandeur et ont pour valeur moyenne 1,139 Å dans la molécule A et 1,133 Å dans la molécule B.

Les distances Fe-C, dans lesquelles C est un atome du fragment cyclohexadiène qui sont de (2,116(6); 2,043(7); 2,042(6); 2,100(5) Å) et (2,099(7); 2,049(7); 2,025(7); 2,088(6) Å) respectivement pour les molécules A et B. Ces valeurs ne diffèrent pas beaucoup de celles trouvées dans le complexe **2**. Les angles Fe-C-O varient de 176,9° à 179,3° dans les deux molécules A et B, ces écarts à la valeur théorique de 180° peuvent être expliqués par la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires.

La représentation en perspective du contenu de la maille montre la disposition des deux molécules $C_{24}H_{24}Fe_2N_4O_6S_2$ dans l'espace qui se traduit par l'opération de symétrie relative à l'élément de symétrie du groupe d'espace $P\bar{1}$.

Le nombre de motif Z de la structure présentée est de 2 et la maille élémentaire contient 4 groupements formulaires $C_{12}H_{12}FeN_2O_3S$. (Fig. 8).

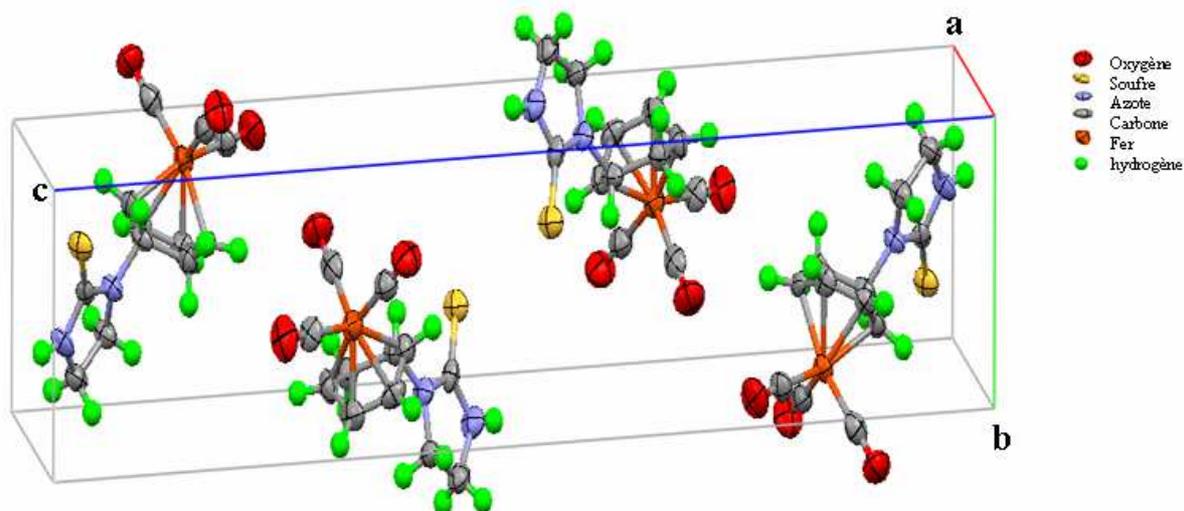


Figure 8: Vue en perspective de la maille du complexe **3**

III-2-3- Interactions hydrogène dans le complexe **3**

Le composé étudié est engagé dans quatre liaisons hydrogène dont deux de type N-H...S, deux de type C-H...O qui contribuent à la cohésion de l'édifice cristallin (Fig. 9). Les distances et les angles décrivant les liaisons hydrogène sont groupés dans le tableau 8.

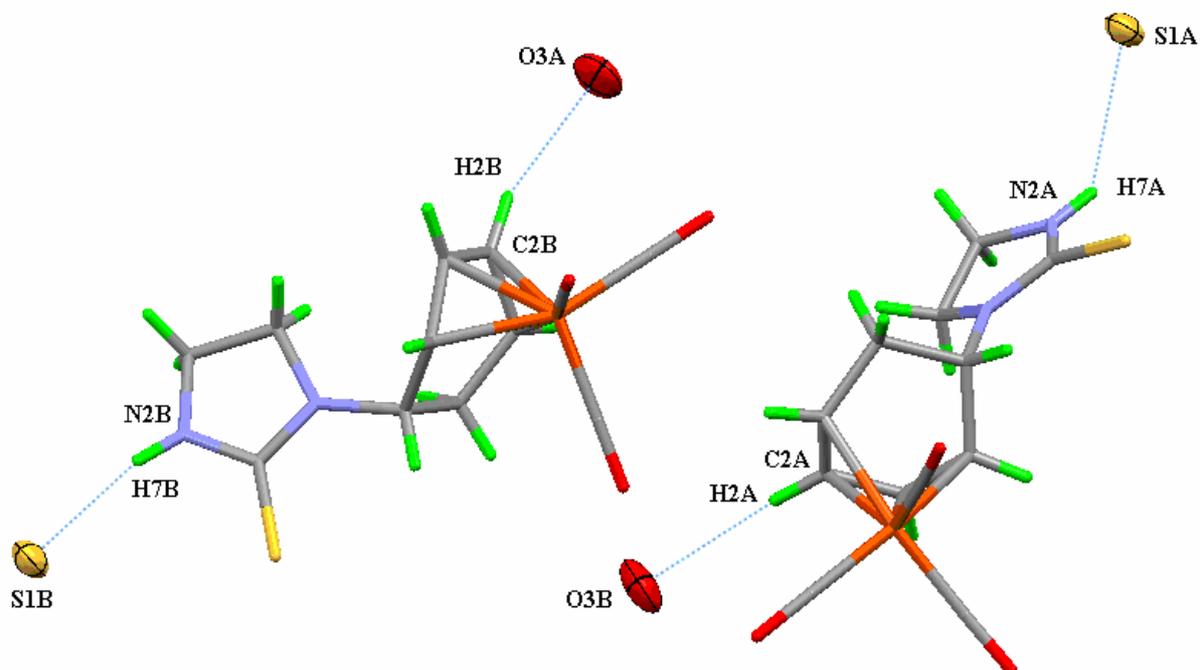


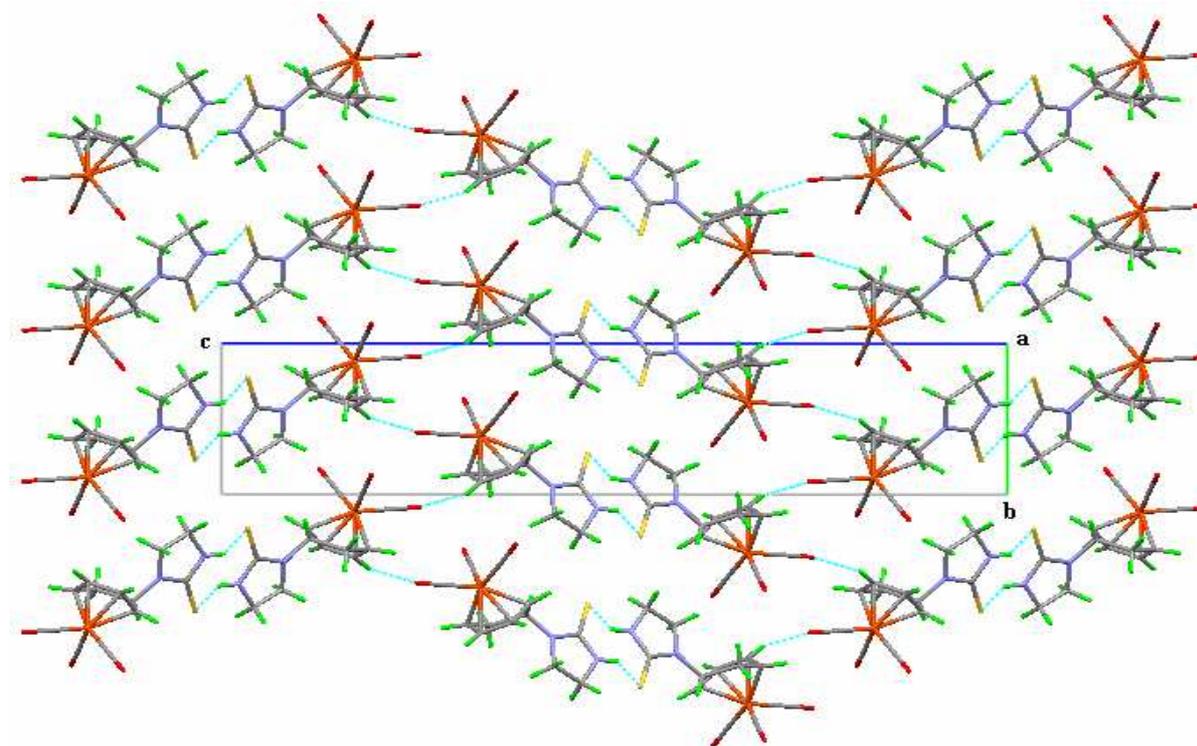
Figure 9: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **3**

Tableau 8: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **3**

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
N2A—H7A...S1A ⁱ	0,86	2,66	3,354(5)	139
N2B—H7B...S1B ⁱⁱ	0,86	2,64	3,339(6)	139
C2A—H2A...O3B ⁱⁱⁱ	0,98	2,55	3,493(8)	162
C2B—H2B...O3A ^{iv}	0,98	2,52	3,464(8)	162

Codes de symétrie: (i) $-x, 1-y, 2-z$; (ii) $2-x, 2-y, 1-z$; (iii) $1+x, y, z$; (iv) $-1+x, 1+y, z$.

Ces liaisons hydrogène donnent un réseau tridimensionnel qui assure la jonction entre les différentes molécules. L'agencement des molécules dans le réseau est présenté en projection sur le plan (b, c), (a, c), (a, b) (Fig. 10, 11, 12).

**Figure 10:** la projection de la structure sur le plan (b,c).

La projection de l'empilement sur le plan (b, c) montre que les composants de la structure sont liés par des liaisons hydrogènes intermoléculaires formant des chaînes dimériques le long de l'axe b. Ces chaînes se développent en zigzag le long de l'axe c.

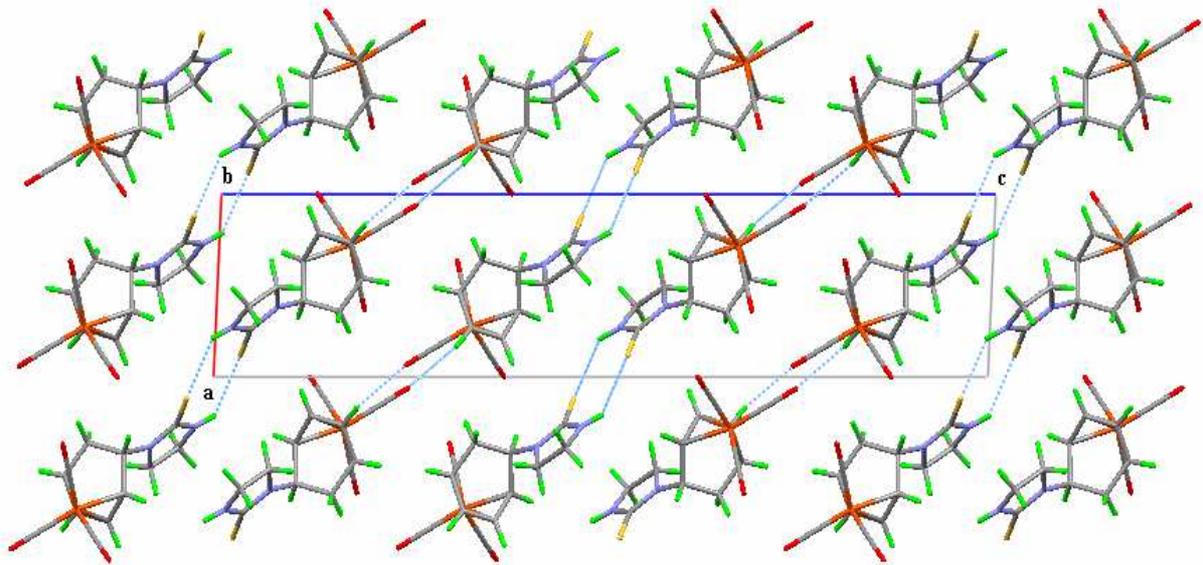


Figure 11: la projection de la structure sur le plan (a, c)

Sur la projection dans le plan (a, c) nous pouvons voir que la structure est lamellaire et se développe en couches parallèles le long de la diagonale. Dans chaque couche les dimères sont liés par des liaisons hydrogène, cependant ces couches parallèles sont connectées entre elles par un autre type de liaison plus faible de type Van Der Waals.

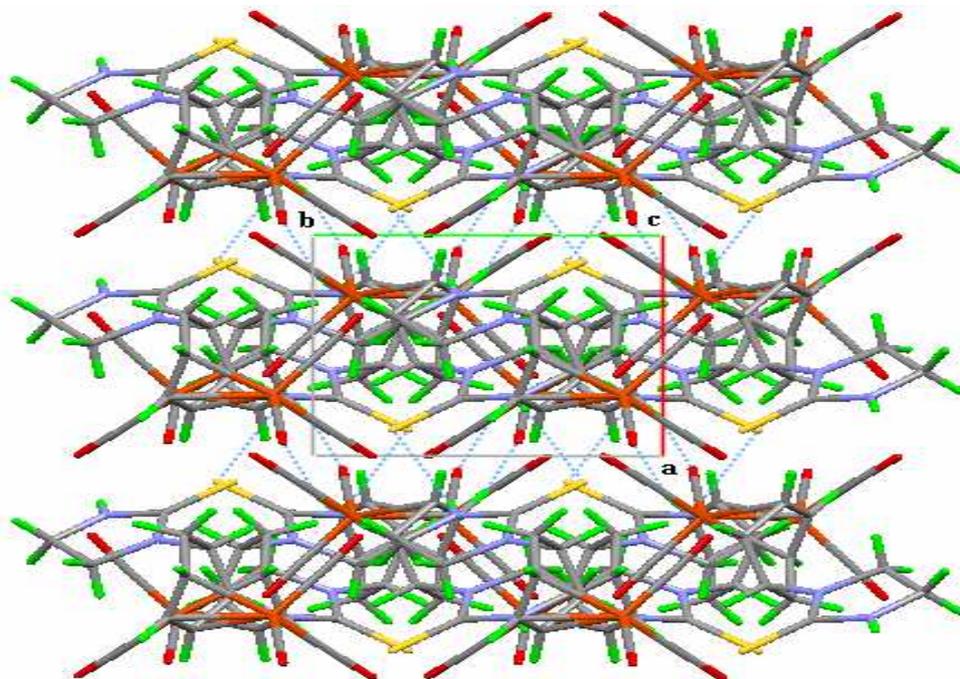


Figure 12: la projection de la structure sur le plan (a,b)

La projection de l'empilement sur le plan (a, b) montre que l'enchaînement des molécules selon la rangée [0 1 0] donne des chaînes parallèles à cette rangée.

III-3- Etude de la structure du complexe [1-4-η-5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] 4

III-3-1- Conditions d'enregistrement et affinement de la structure

La collection des données a été réalisée sur un diffractomètre à quatre cercles de type APEXII Bruker, équipé d'un détecteur bidimensionnel de type CCD, utilisant la radiation $K\alpha$ de Mo (λ Mo $K\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$). La structure du complexe 4 a été déterminée, après traitement de l'ensemble des données de diffraction à l'aide du package WinGX [1] où nous avons utilisé le programme Sir92 [2] pour déterminer le modèle structural. Tous les atomes d'hydrogène ont été localisés à partir de cartes Fourier différence, lors de l'affinement de la structure en tenant compte de l'agitation thermique anisotrope de tous les atomes non hydrogène par la méthode des moindres carrés, à l'aide du programme SHELXL-97 [3].

Après plusieurs cycles d'affinement jusqu'à convergence, nous avons obtenu le facteur de fiabilité non pondéré $R_1 = 2,69\%$ et pondéré $\omega R_2 = 7,55\%$ avec une estimation de la variance de 1,096. Les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement des intensités diffractées sont regroupées dans le tableau 9. Les distances interatomiques et les angles de valences sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 9: Données cristallographiques du complexe **4**

Formule chimique	C ₁₂ H ₁₀ Fe N ₂ O ₃ S
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P $\bar{1}$
a (Å)	6,5245(4)
b (Å)	8,0331(5)
c (Å)	12,7831(9)
α (°)	97,404(3)
β (°)	96,658(3)
γ (°)	98,074(3)
V (Å ³)	651,66(7)
Z	2
d _x	1,621
F (000)	324
Réflexion collectées	10593
Réflexion uniques (R _{int})	2897 (0,0197)
Limites h, k, l	h = -8 → 7 k = -10 → 9 l = -16 → 16
wR ₂	0,0755
R ₁ (all data)	0,0326
R ₁ (obs data)	0,0269
Goof	1,0960

Tableau 10: Distances interatomiques (Å) dans le complexe **4**.

Fe(1)-C(11)	1,779(2)	C(11)-O(2)	1,136(3)
Fe(1)-C(12)	1,787(2)	C(1)-C(2)	1,416(3)
Fe(1)-C(10)	1,800(2)	C(1)-C(6)	1,506(3)
Fe(1)-C(3)	2,0422(19)	C(4)-C(3)	1,414(3)
Fe(1)-C(2)	2,046(2)	C(4)-C(5)	1,517(3)
Fe(1)-C(4)	2,0991(18)	C(3)-C(2)	1,399(3)
Fe(1)-C(1)	2,113(2)	C(5)-C(6)	1,538(3)
C(7)-N(2)	1,304(2)	C(8)-C(9)	1,331(3)
C(7)-N(1)	1,348(2)	C(8)-N(2)	1,384(3)
C(7)-S(1)	1,7495(18)	C(9)-S(1)	1,723(2)
N(1)-C(5)	1,462(2)		
C(10)-O(1)	1,135(3)		
C(12)-O(3)	1,141(3)		

Tableau 11 : Principaux angles de valence (°) dans le complexe **4**

C(11)-Fe(1)-C(12)	102,85(11)	C(7)-N(1)-C(5)	122,50(15)
C(11)-Fe(1)-C(10)	98,87(11)	O(1)-C(10)-Fe(1)	177,9(2)
C(12)-Fe(1)-C(10)	92,84(10)	O(3)-C(12)-Fe(1)	176,8(2)
C(11)-Fe(1)-C(3)	130,16(9)	O(2)-C(11)-Fe(1)	177,0(2)
C(12)-Fe(1)-C(3)	123,87(10)	C(2)-C(1)-C(6)	120,18(19)
C(10)-Fe(1)-C(3)	95,42(10)	C(2)-C(1)-Fe(1)	67,57(12)
C(11)-Fe(1)-C(2)	133,34(10)	C(6)-C(1)-Fe(1)	109,92(13)
C(12)-Fe(1)-C(2)	92,23(10)	C(3)-C(4)-C(5)	120,07(18)
C(10)-Fe(1)-C(2)	124,51(11)	C(3)-C(4)-Fe(1)	67,88(11)
C(3)-Fe(1)-C(2)	40,03(10)	C(5)-C(4)-Fe(1)	110,17(12)
C(11)-Fe(1)-C(4)	90,95(9)	C(2)-C(3)-C(4)	114,91(19)
C(12)-Fe(1)-C(4)	161,99(10)	C(2)-C(3)-Fe(1)	70,12(12)
C(10)-Fe(1)-C(4)	96,44(9)	C(4)-C(3)-Fe(1)	72,21(11)
C(3)-Fe(1)-C(4)	39,91(8)	C(3)-C(2)-C(1)	115,25(19)
C(2)-Fe(1)-C(4)	69,80(9)	C(3)-C(2)-Fe(1)	69,84(12)
C(11)-Fe(1)-C(1)	95,42(9)	C(1)-C(2)-Fe(1)	72,67(12)
C(12)-Fe(1)-C(1)	90,84(10)	N(1)-C(5)-C(4)	108,42(15)
C(10)-Fe(1)-C(1)	164,05(10)	N(1)-C(5)-C(6)	114,82(16)
C(3)-Fe(1)-C(1)	69,78(9)	C(4)-C(5)-C(6)	110,32(16)
C(2)-Fe(1)-C(1)	39,76(9)	C(1)-C(6)-C(5)	110,78(17)
C(4)-Fe(1)-C(1)	76,20(8)	C(9)-C(8)-N(2)	117,19(18)
N(2)-C(7)-N(1)	124,19(17)	C(8)-C(9)-S(1)	109,88(15)
N(2)-C(7)-S(1)	114,42(14)	C(9)-S(1)-C(7)	88,85(10)
N(1)-C(7)-S(1)	121,39(13)	C(7)-N(2)-C(8)	109,62(16)

III-3-2- Description de la structure du complexe **4**

La géométrie du groupement cyclohexadiène-Fe(CO)₃ dans le complexe **4** (Fig. 13) est très voisine des géométries adoptées par le même groupement dans les complexes **2** et **3** qui est aussi iso structurale à l'addition du ligand 2-monothiazole (configuration exo) par l'intermédiaire d'une liaison C(5)-N(1) égale à 1,462(2) Å.

L'atome de fer est compris entre le plan passant par les trois atomes de carbone C(10), C(11) et C(12) des groupements carbonyles et le plan passant par les atomes de carbone C(1), C(2), C(3), C(4) du fragment cyclohexadiène, l'angle dièdre formé par ces deux plans a une valeur de $16,11^\circ$ qui est significativement plus longue que dans le complexe **2** ($14,98^\circ$), elle même plus longue que dans le complexe **3** ($15,48^\circ$ valeur moyenne).

Les angles dièdres entre le plan C(1),C(2),C(3),C(4) et le plan C(4),C(5),C(6),C(1) du fragment cyclohexadiène dans les complexes **2** et **3** ($39,27^\circ$ et $39,8^\circ$) respectivement sont plus nuancés de l'angle dièdre observé dans le complexe **4** qui est de l'ordre de $39,91^\circ$. La distance du fer aux deux plans est respectivement égale à $0,871$ et $1,635 \text{ \AA}$.

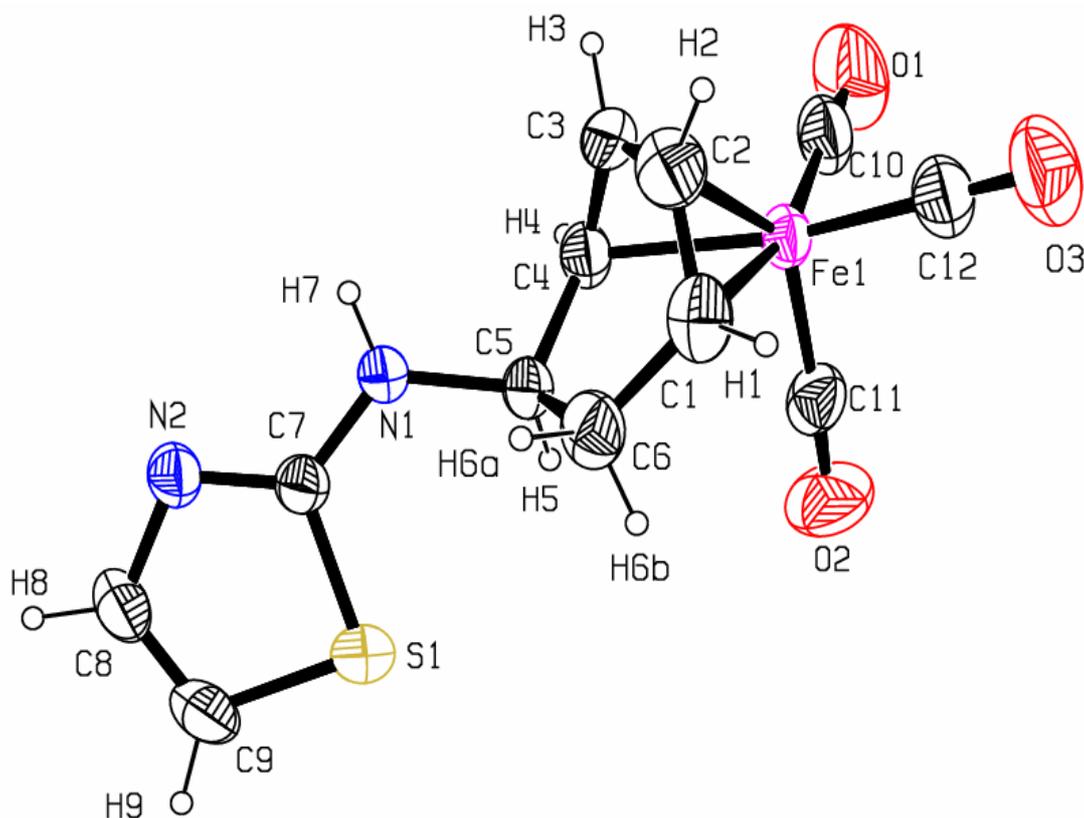


Figure 13: Ortep du complexe **4**.

Nous avons rappelé lors de la description des structures des complexes **2** et **3** que le groupement $\text{Fe}(\text{CO})_3$ présente toujours deux angles (O)C-Fe-C(O) voisins de 100° ou même légèrement supérieur et que le troisième, situé en cis de la liaison C(2)-C(3) du fragment cyclohexadiène, reste proche de 92° . Dans le cas du complexe **4** ces trois angles valent :

$C(11)-Fe(1)-C(12)=102,85(11)^\circ$, $C(11)-Fe(1)-C(10)=98,87(11)^\circ$ et $C(12)-Fe(1)-C(10)=92,84(10)^\circ$.

La longueur de la liaison Fe-C(11), est de 1,779(2) Å plus longue que dans le complexe 2 (1,757(4) Å), elle même légèrement plus longue que dans le complexe 3 (1,778 Å valeur moyenne).

Les longueurs des liaisons C–O varient de 1,135(3) Å à 1,141(3) Å. Ces valeurs ne sont pas beaucoup différentes de celles trouvées pour les complexes 2 et 3.

Les distances Fe-C(1), Fe-C(4), Fe-C(2) et Fe-C(3) de longueurs 2,113(2); 2,0991(18); 2,046(2) et 2,0422(19) Å respectivement, sont en bon accord avec les distances similaires que présentent les complexes 2 et 3

les angles Fe-C-O présentent des écarts par rapport à la linéarité compris dans un domaine de 3 à 4°, bien que de telles déviations soient couramment observées dans les études structurales relatives aux complexes 2 et 3.

La disposition relative des molécules dans la maille est représentée dans la figure 14.

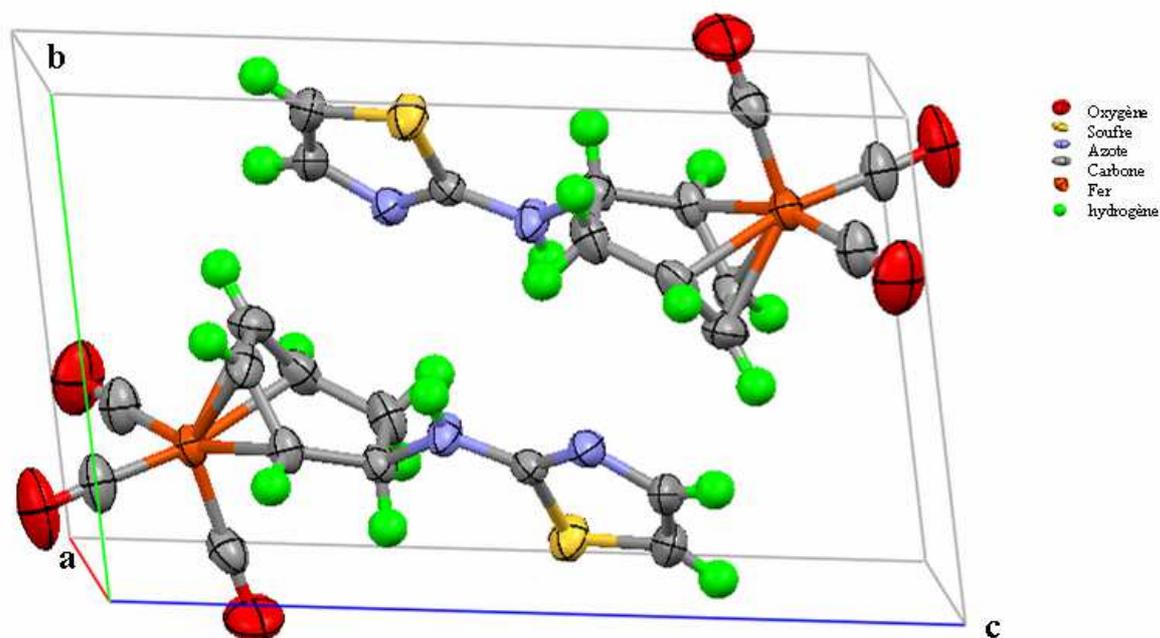


Figure 14: Vue en perspective de la maille du complexe 4

III-3-3- Interactions hydrogène dans le complexe 4

La jonction entre les différentes molécules est assurée principalement par quatre liaisons hydrogènes de type N-H...N et C-H...O, la première à deux centres établie entre l'atome d'hydrogène H(7) d'une molécule et l'atome de l'azote N(2) d'une autre molécule, la deuxième à trois centres entre l'atome d'hydrogène H(9) lié à l'atome de carbone C(9) via une liaison covalente et deux liaisons hydrogène avec l'atome d'oxygène O(1) d'une molécule et l'atome d'oxygène O(2) d'une autre molécule voisine, la dernière à deux centres intervienne entre l'atome d'hydrogène H(2) d'une molécule et celui de l'oxygène O(2) d'une autre molécule (Fig. 15).

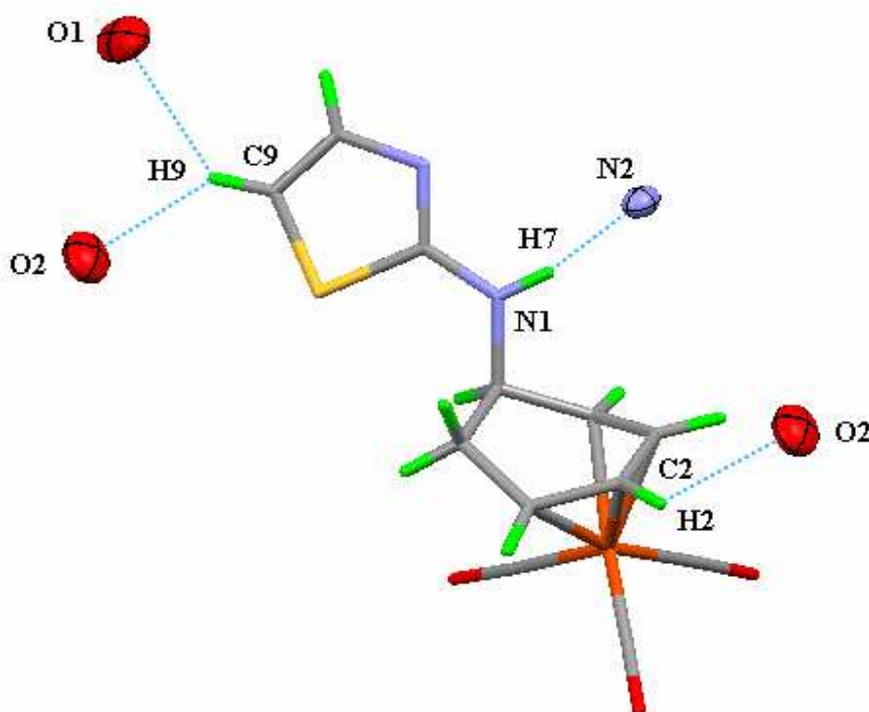


Figure 15: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe 4

Les distances entre donneur D et accepteur A (D-A), l'atome d'hydrogène et l'accepteur A (H...A) ainsi que les angles D-H...A sont rassemblés dans le tableau 12.

Tableau 12: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **4**

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
N1—H7...N2 ⁱ	0,859	2,195	3,012	158,94
C2—H2...O2 ⁱⁱ	0,980	2,786	3,536	133,87
C9—H9...O1 ⁱⁱⁱ	0,930	2,760	3,365	123,61
C9—H9...O2 ^{iv}	0,930	2,794	3,296	115,01

Codes de symétrie: (i) $-x, 1-y, 1-z$; (ii) $x, 1+y, z$; (iii) $x, y, 1+z$; (iv) $1-x, -y, 1-z$.

L'agencement des molécules dans le réseau est présenté en projection sur le plan (b, c), (a, c), (a, b) (Fig. 16, 17, 18).

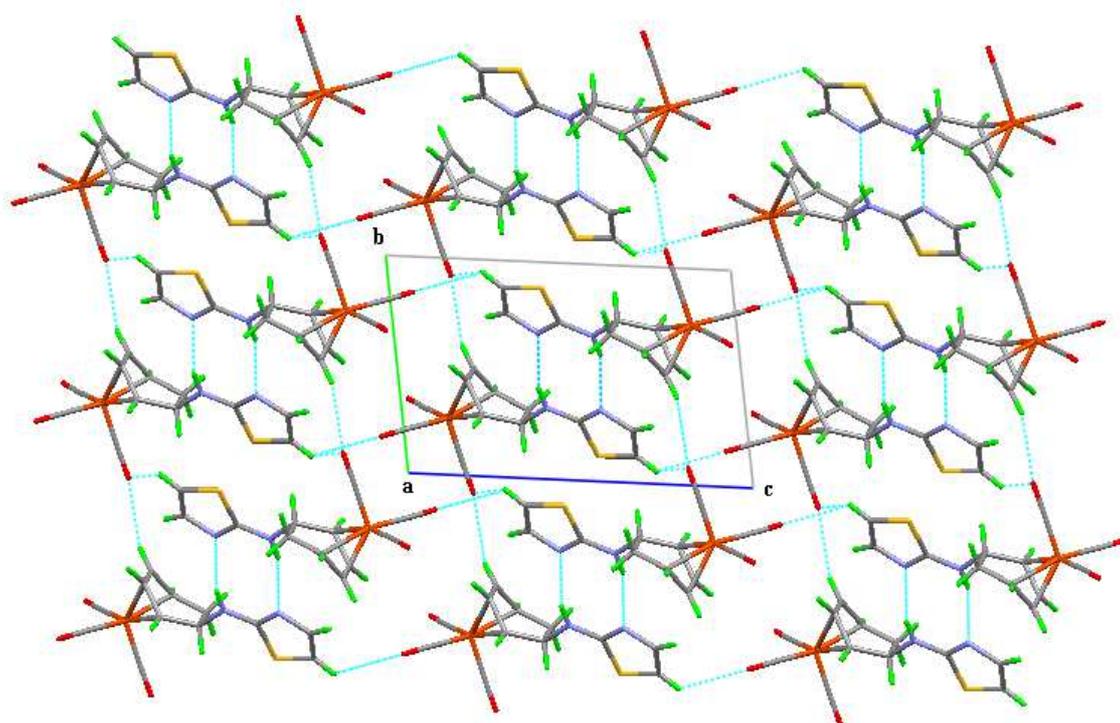


Figure 16: la projection de la structure sur le plan (b, c).

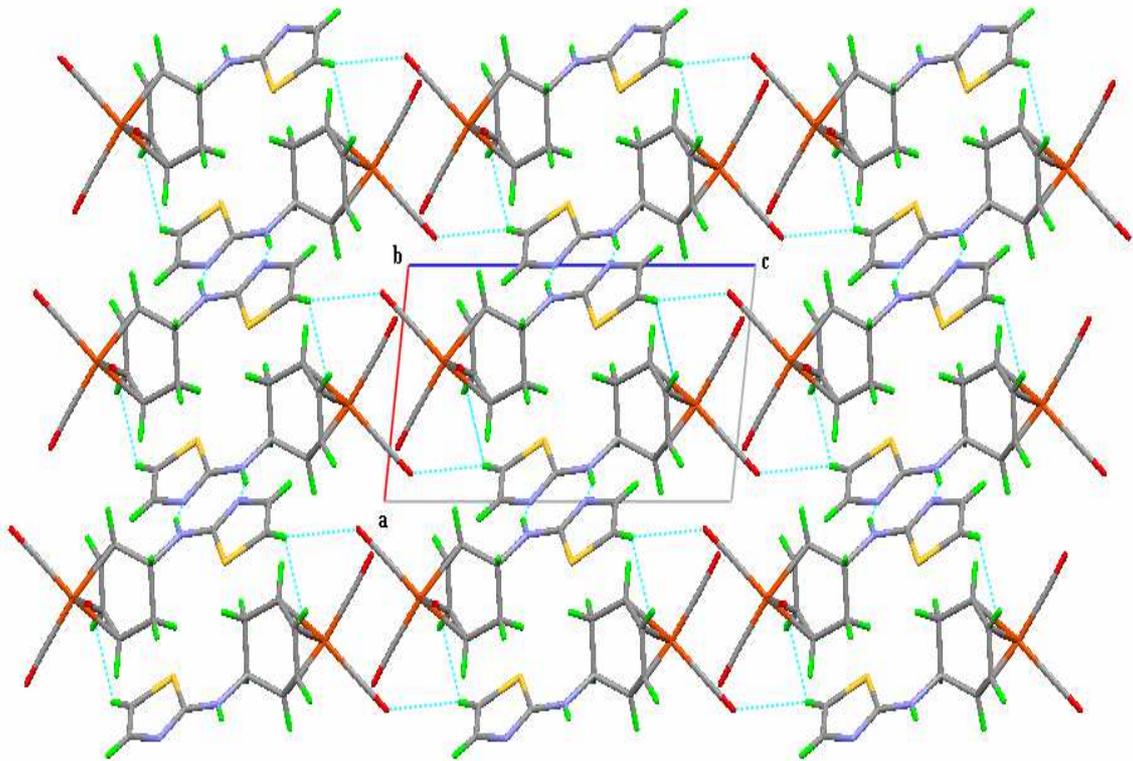


Figure 17: la projection de la structure sur le plan (a, c)

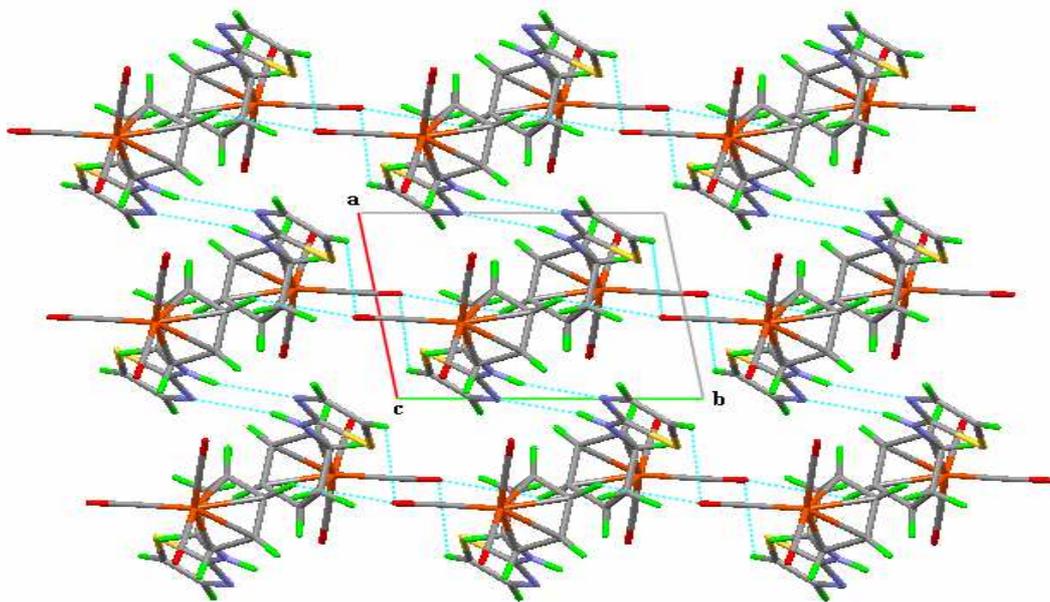


Figure 18: la projection de la structure sur le plan (a, b)

La projection sur le plan (a, c), (a, b), (b, c) montre une distribution des molécules se disposant par inversion, cette disposition est assurée par des liaisons hydrogène formant des couches parallèles qui se développent le long des axes.

Le tableau suivant représente l'étude comparative du fragment cyclohexadiène-Fe(CO)₃ dans les trois complexes **2**, **3** et **4**.

Tableau 13 : Distances et angles de valence caractéristiques du fragment cyclohexadiène-Fe(CO)₃ dans les trois complexes **2**, **3** et **4**.

	Complexe 2	Complexe 3		Complexe 4
		Molécule A	Molécule B	
Fe(1)-C(10)	1,791(4)	1,791(8)	1,811(9)	1,800(2)
Fe(1)-C(11)	1,757(4)	1,773(9)	1,784(8)	1,779(2)
Fe(1)-C(12)	1,780(4)	1,790(7)	1,784(7)	1,787(2)
C(10)-O(1)	1,138(5)	1,137(7)	1,121(7)	1,135(3)
C(11)-O(2)	1,148(4)	1,144(7)	1,142(7)	1,136(3)
C(12)-O(3)	1,150(4)	1,138(7)	1,135(7)	1,141(3)
C(10)-Fe(1)-C(11)	101,85(19)	101,7(3)	101,7(3)	98,87(11)
C(11)-Fe(1)-C(12)	100,41(18)	100,7(3)	100,7(3)	102,85(11)
C(12)-Fe(1)-C(10)	92,83(17)	91,8(3)	92,4(3)	92,84(10)
Fe(1)-C(10) -O(1)	178,5(4)	178,4(7)	177,7(7)	177,9(2)
Fe(1)-C(11) -O(2)	176,1(4)	177,8(7)	176,9(7)	177,0(2)
Fe(1)-C(12) -O(3)	177,7(4)	179,3(6)	179,1(6)	176,8(2)
Fe(1)-C(1)	2,097(3)	2,116(6)	2,099(7)	2,113(2)
Fe(1)-C(4)	2,103(3)	2,100(5)	2,088(6)	2,0991(18)
Fe(1)-C(2)	2,040(4)	2,043(7)	2,049(7)	2,046(2)
Fe(1)-C(3)	2,044(3)	2,042(6)	2,025(7)	2,0422(19)

IV-4- Conclusion

L'étude structurale par DRX montre que les trois complexes adoptent un énantiomère exo et que l'unité asymétrique du complexe **3** contient deux molécules A et B(dimère).

La résolution des RX montre que les trois complexes **2**, **3** et **4** cristallisent dans le même groupe d'espace $P\bar{1}$ du système triclinique. Curieusement, le complexe **3** est obtenu avec quatre motifs par maille.

Dans les trois structures obtenues, le fragment cyclohexadiène-Fe(CO)₃ adopte une géométrie pseudo-octaédrique. En effet, Les angles dièdres C(4),C(5),C(6),C(1) ^ C(1),C(2),C(3),C(4) et C(1),C(2),C(3),C(4) ^ C(10),C(11),C(12) présentent une diminution en passant du complexe **4** au complexe **2**. Ceci est probablement dû au volume encombrant assez important exercé par chaque ligand.

La comparaison des distances entre l'atome de Fer et les atomes de carbone C(1),C(2),C(3),C(4) du fragment cyclohexadiène dans les trois complexes montre que ces distances n'ont pas été affectées par l'addition des différents ligands organiques N-nucléophiles sur le cation (1-5-η-cyclohexadiényl) fer tricarbonyle.

La légère contraction d Fe-C(11) (**4**) > d Fe-C(11) (**3**) > d Fe-C(11) (**2**) reflète clairement l'augmentation des propriétés de donation des ligands dans l'ordre (**N-acétyl histamine > Imidazolidine-2-thione > 2-aminothiazole**).

Les angles Fe-C-O dans les trois complexes présentent des écarts à la valeur théorique de 180°. ces écarts sont surtout dus aux contraintes stériques dont la majeure partie des contacts intermoléculaires est assurée par les atomes d'oxygène des groupements carbonyles.

Les triples liaisons des molécules de monoxyde de carbone ont pratiquement la même longueur dans les trois complexes. Il en est de même pour l'angle C(12)-Fe-C(10) situé en cis de la liaison C(3)-C(2) par rapport à l'atome de fer.

L'étude détaillée des interactions intermoléculaires dans les complexes **2**, **3** et **4** montre que la cohésion et la stabilité des complexes sont assurées par des réseaux tridimensionnels de différents types de liaisons hydrogène: N-H...N, N-H...S et C-H...O.

bibliographie

- [1] L. J. Farrujia, *J. Appl. Cryst.* 32(1999) 837-838.
- [2] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* 26 (1993) 343-350.
- [3] G. M. Sheldrick, *SHELXL97* and *SHELXS97*, University of Gottingen, Germany (1997).
- [4] L. J. Farrujia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [5] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler & Van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 39 (2006) 453-457.
- [6] S. Russi, L. Suescun, A. Mombru, H. Pardo, R. A. Mariezcurrena, G. Gavalli, G. Seoane, *Acta Cryst.* C56 (2000) 820-821.
- [7] A. Dunand, G. B. Robertson, *Acta Cryst.* B38 (1982) 2034-2037.
- [8] S. Romanski, J. M. Neudorfl, H. G. Schmalz, *Acta Cryst.* E67 (2011) 1530
- [9] B. F. Anderson, G. B. Robertson, *ActaCryst.* C39 (1983) 428-430.
- [10] B. F. Anderson, G. B. Robertson, *ActaCryst.* C40 (1984) 251-253.
- [11] A. Dunand, G. B. Robertson, *ActaCryst.* B38 (1982) 2034-2037
- [12] A.J. Deeming, in: G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel (Eds.), *Comprehensive Organometallic Chemistry*, vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1982, p. 377 (Chapter31.3).
- [13] F.A. Cotton, V.W. Day, B.A. Frenz, K.I. Hardcastle, J.M. Troup, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 4522-4528.
- [14] A. Dunand, G. B. Robertson, *ActaCryst.* B38 (1982) 2037-2040.

CHAPITRE IV
ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

IV- Introduction

Les hétérocycles azotés ont connu un grand essor dans la recherche appliquée aussi bien dans le domaine médical que pharmaceutique. En effet, certains composés à base d'hétérocycles azotés décrits dans la littérature ont des activités anti-microbiennes [1], anti-inflammatoires [2], anti-tuberculose [3], antihypertenseur [4] et anticancéreux [5], des agents anti-âge [6], des anticoagulants [7], des antiviraux [8] et antipaludiques [9]. Cependant, la résistance bactérienne aux antibiotiques commerciaux est un sujet de grande importance et le développement des nouvelles classes de composés pour contrôler les agents pathogènes est requis. Les chercheurs contemporains en chimie médicinale ont également voulu faire face à cette problématique en utilisant des espèces organométalliques comme agents antibactériens[10].

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'évaluation et la comparaison des activités antibactérienne des deux ligands libres : l'imidazolidine-2-thione et le 2-aminothiazole ainsi que leurs complexes **3** et **4** respectivement. Afin de réaliser cette partie, nous avons choisi neuf bactéries test dont deux sont Gram positif et sept sont Gram négatif qui sont préalablementensemencées dans des boîtes pétri contenant la gélose nutritive pour obtenir des cultures jeunes.

IV-1- Origine et choix des souches bactériennes

Les souches bactériennes choisies pour cette étude sont des bactéries; deux bactéries à Gram positif (*Bacillus cereus* et *Staphylococcus aureus* ATCC 29213) et sept bactéries à Gram négatif (*Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marescens* et *Proteus mirabilis*). Ces souches nous ont été fournies par le service de Microbiologie du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

IV-2- Choix des milieux de culture

Le Bouillon cœur cerveau est le milieu d'enrichissement pour toutes les souches bactériennes [11]. Pour obtenir une culture jeune des bactéries afin de mettre en évidence l'activité antibactérienne de nos échantillons, plusieurs milieux de culture ont été utilisés comme la gélose Hektoen pour les *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, la gélose chocolat pour les *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 et la gélose nutritive pour *Bacillus cereus* CHU, *E. coli* ATCC 25922 et *Salmonella enterica* CHU. Le milieu de culture utilisé pour étudier l'activité antibactérienne est l'Agar de Muller Hinton (AMH) parce que c'est le milieu le plus employé pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens [12-14].

IV-3- Préparation des suspensions bactériennes

Les bactéries à tester sont ensemencées sur des boites de Pétri contenant la gélose nutritive (GN) ou autres milieux selon les souches et incubées pendant 24 heures, afin d'obtenir une culture jeune des bactéries et des colonies isolées. A partir de ces boites, à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques sont prélevées et mises dans 5ml d'eau physiologique stérile à 0.9% de sel (NaCl). La suspension bactérienne est bien homogénéisée, et la densité optique lue à 625 nm est justifiée à 0,08 à 0,10. On admet que cette densité mesurée à 625 nm est équivalente à 10^8 CFU/ml (Unité Formant Colonie)[15]. L'inoculum est ajusté soit en ajoutant de la culture s'il est trop faible ou de l'eau physiologique stérile s'il est trop fort. L'ensemencement doit se faire en moins de 15 min après la préparation de l'inoculum.

IV-4- Préparation des disques

Les disques sont fabriqués à partir du papier Wattman n° 40, avec un diamètre de 6mm (0.28cm^2 de surface) par l'emporte-pièce. Ensuite, ces disques sont mis dans un tube à essai, stérilisés à l'autoclave, puis stockés à une température ambiante (le tube à essai est hermétiquement fermé).

IV-5- Tests de l'activité antibactérienne

L'évaluation de l'activité antibactérienne de nos échantillons est réalisée d'abord par la méthode de diffusion des disques, en raison de sa simplicité et son efficacité pour tester la sensibilité des bactéries puis par la méthode de dilution pour estimer les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

IV-5-1- Méthode de diffusion ou des aromatogrammes

La méthode des aromatogrammes est la technique choisie pour déterminer l'activité antibactérienne des échantillons à tester. Cette méthode nous permet de mettre en évidence leur effet antibactérien sur les bactéries, ainsi que la détermination de la résistance ou la sensibilité de ces bactéries vis-à-vis de ces échantillons. La méthode de diffusion des disques appliquée est celle décrite par Gachkar *et al.* [12] (fig.1).

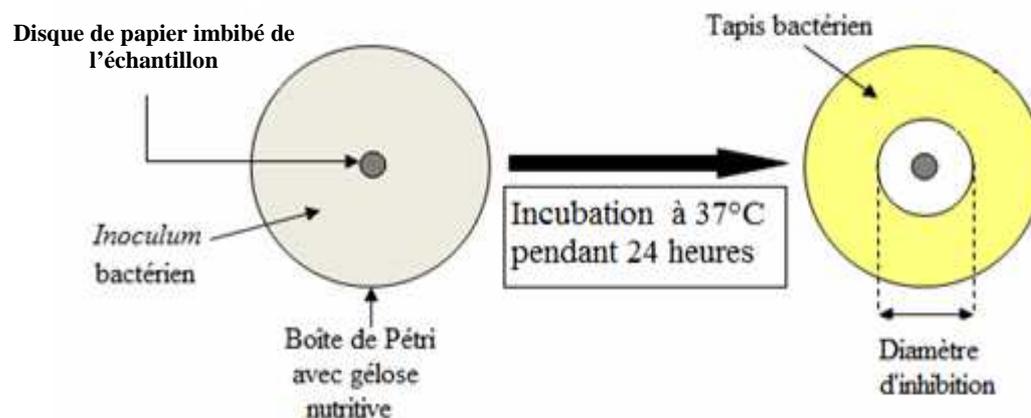


Figure 1. Principe de la méthode de diffusion

IV-5-1-1- Ensemencement

Vingt millilitres (20ml) de l'agar de Muller Hinton en surfusion sont coulés dans des boîtes de Pétri. Après solidification du milieu de culture, 100µl de la suspension bactérienne à tester (10^8 CFU.ml⁻¹) sont étalés en surface.

IV-5-1-2- Dépôt des disques

Dans des conditions aseptiques et à l'aide d'une pince stérile, des disques de papier Wattman №40 sont déposés sur l'agar, précédemment inoculé avec le microorganisme choisi, puis les imbibés par 5µL de l'échantillon à tester. Les boîtes sont maintenues à 4°C pendant 1h pour que l'échantillon puisse diffuser [16].

IV-5-1-3- Incubation

Les boîtes ont été incubées à l'étuve à 37°C pendant 24 h.

IV-5-1-4- Expression des résultats

A la sortie de l'étuve, l'absence de la croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du disque, identique à la gélose stérile, dont le diamètre est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse (y compris le diamètre de disque de 6mm). Dans la littérature, les résultats de l'aromatogramme sont exprimés exclusivement à partir de la mesure du diamètre des halos d'inhibitions en mm [17]. D'après Ponce *et al.* [18], la sensibilité a été classée par le diamètre des halos d'inhibition : non sensible (-) pour les diamètres moins de 8mm ; sensible (+) pour des diamètres de 8 à 14mm ; très sensible (++) pour des diamètres de 15 à 19mm et extrêmement sensible (+++) pour les diamètres plus de 20mm.

IV-5-2- Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La CMI est définie comme étant la concentration en échantillon à tester capable d'induire une réduction de la croissance microbienne [19, 20]. Cette technique est économique puisque elle nous permet de tester plusieurs souches bactériennes dans la même boîte.

IV-5-2-1- Préparation des dilutions des échantillons

Pour pouvoir obtenir différentes concentrations des échantillons testés nous avons diluée ces derniers dans le DMSO (diméthylsulfoxyde) allant de 10 µg/ml jusqu'à 1000 µg/ml. Le DMSO est le solvant préférable pour la majorité des auteurs, notamment Gachkar *et al.*[12], qui ont prouvé que le DMSO n'a aucun pouvoir antibactérien puissant.

IV-5-2-2- Préparation des dilutions d'agar

Dix-neuf millilitres (19ml) d'AMH fondus, additionnés de 0.5% (v/v) tween 80, sont mis dans un tube à essai en lui rajoutant, aseptiquement, 1ml de chaque concentration des échantillons préparés.

IV-5-2-3- Inoculation

Le mélange (différentes concentration des échantillons testés + AMH + tween 80) est immédiatement coulé dans des boîtes de Pétri. Après solidification de la gélose, les boîtes de Pétri sont partagées en neuf parties dans les quelles sont mises les neuf souches bactériennes, sous forme de dépôts de 1 μ L contenant 10⁺⁵ UFC. Des témoins sont réalisés pour chaque souche. Le DMSO a été utilisé comme contrôle négatif.

IV-5-2-4- Incubation

Les boites de Pétri (avec et sans échantillon) sont incubées à 37°C pendant 24 h.

IV-5-2-5- Lecture et expression des résultats

La CMI représente la plus faible concentration des échantillons inhibant toute croissance visible à l'œil nu après 24 heures d'incubation à 37°C [21, 22].

IV-6- Résultats

IV-6-1- Sensibilité des bactéries aux échantillons testés

La méthode de diffusion des disques nous a permis de mettre en évidence le pouvoir antibactérien du l'imidazolidine-2-thione et son complexe **3** (tableau 1) et du 2-aminothiazole et son complexe **4** (tableau 2) respectivement vis-à-vis les neuf bactéries testées.

Tableau 1. Diamètres (mm) des zones d'inhibition d'imidazolidine-2-thione et de son complexe **3** vis-à-vis les bactéries testées

Bactéries testées	imidazolidine-2-thione	<u>3</u>
<i>Bacillus cereus</i>	19,13 ± 0,153	15,83 ± 0,289
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	17,57 ± 0,666	15,40 ± 1,361
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	13,20 ± 0,265	12,77 ± 0,252
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	18,20 ± 0,624	14,97 ± 0,839
<i>Salmonella enterica</i>	14,47 ± 0,723	13,63 ± 0,231
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,23 ± 0,586	8,47 ± 0,551
<i>Enterobacter aerogenes</i>	14,93 ± 0,208	13,60 ± 0,400
<i>Proteus mirabilis</i>	15,93 ± 0,306	13,57 ± 0,586
<i>Serratia marescens</i>	16,40 ± 0,557	14,77 ± 0,153

Tableau 2. Diamètres (mm) des zones d'inhibition de 2-aminothiazole et de son complexe **4** vis-à-vis les bactéries testées

Bactéries testées	2-aminothiazole	<u>4</u>
<i>Bacillus cereus</i>	13,60 ± 0,529	20,77 ± 1,570
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	14,83 ± 0,306	20,30 ± 0,265
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	10,30 ± 0,608	17,27 ± 0,252
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	9,90 ± 0,624	12,57 ± 0,551
<i>Salmonella enterica</i>	12,13 ± 0,231	13,83 ± 0,208
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,70 ± 0,656	13,23 ± 0,404
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11,10 ± 0,458	14,97 ± 0,153
<i>Proteus mirabilis</i>	9,87 ± 0,321	12,67 ± 0,473
<i>Serratia marescens</i>	12,03 ± 0,907	14,33 ± 0,416

D'après la classification décrite dans une étude préalable [18], les zones d'inhibition, variant entre 8 mm et plus, indiquent que toutes les souches sont sensibles aux échantillons testés. Les zones d'inhibition importante prouvent l'existence d'activité antibactérienne contre les neuf souches testées, qui sont des bactéries pathogènes.

D'après les deux tableaux 1 et 2 nous avons remarqué que les bactéries Gram positif (*Bacillus cereus* et *Staphylococcus aureus* ATCC 29213) sont plus sensibles que les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* et *Serratia marcescens*), cela est dû probablement à la structure des bactéries Gram négatif qui contiennent une paroi rigide responsable de leur défense. Vue la sensibilité des bactéries testées vis-à-vis nos échantillons, il est intéressant d'estimer les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

IV-6-2- Détermination des CMI

Comme contrôle négatif, le DMSO (5%) et le tween 80 (0.5%) n'ont pas affecté la croissance des souches bactériennes aux concentrations utilisées dans cette étude. Les valeurs de CMI de l'imidazolidine-2-thione et son complexe **3** sont représentées dans le tableau 3 et la figure 2 respectivement. Les valeurs de CMI du 2-aminothiazole et son complexe **4** sont représentées dans le tableau 4 et la figure 3 respectivement.

Tableau 3. Concentrations minimales inhibitrices (CMI) ($\mu\text{g/ml}$) de l'imidazolidine-2-thione et de son complexe 3

Bactéries testées	imidazolidine-2-thione	<u>3</u>
<i>Bacillus cereus</i>	350	750
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	425	900
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	275	550
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	400	750
<i>Salmonella enterica</i>	300	600
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250	350
<i>Enterobacter aerogenes</i>	450	>1000
<i>Proteus mirabilis</i>	325	950
<i>Serratia marescens</i>	300	600

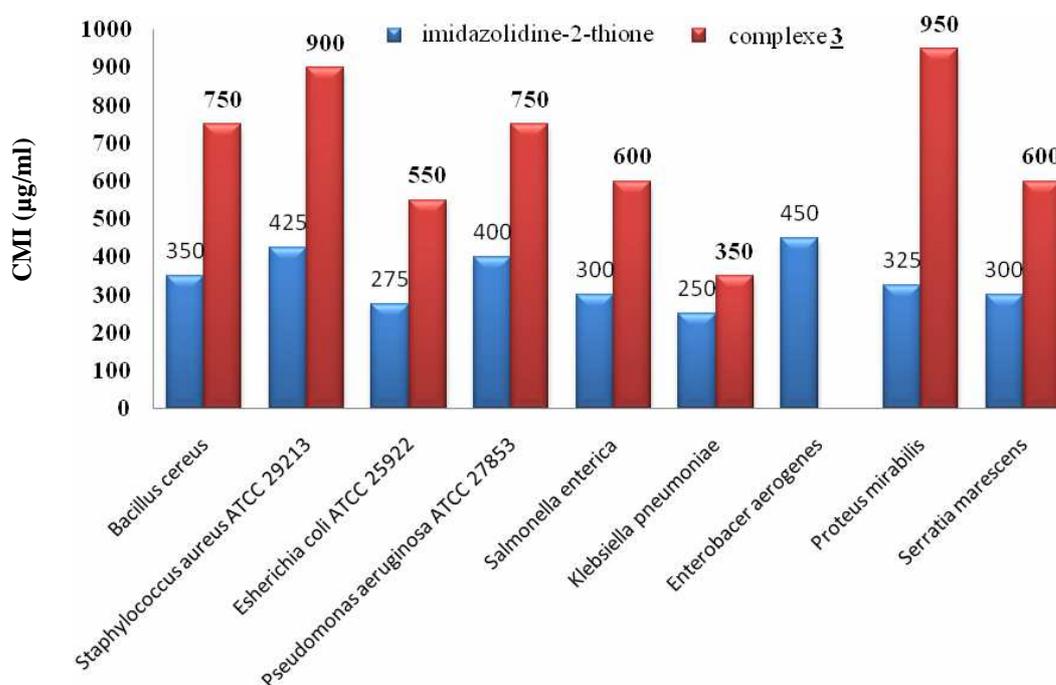


Figure 2. Valeurs de CMI ($\mu\text{g/ml}$) de l'imidazolidine-2-thione et de son complexe 3

D'après le tableau 3 et la figure 2, nous avons remarqué que le complexe **3** a une activité moins importante que celle de son ligand imidazolidine-2-thione. La CMI du ligand après le marquage augmente de 350 à 750 µg/ml pour *Bacillus cereus*, de 425 à 900 µg/ml pour *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, de 275 à 550 µg/ml pour *Esherichia coli* ATCC 25922, de 400 à 750 µg/ml pour *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, de 300 à 600 µg/ml pour *Salmonella enterica*, de 250 à 350 µg/ml pour *Klebsiella pneumoniae*, de 450 à une concentration non déterminée (>1000) pour *Enterobacter aerogenes*, de 325 à 950 µg/ml pour *Proteus mirabilis* et de 300 à 600 µg/ml pour *Serratia marescens*.

La diminution de l'activité antibactérienne du complexe **3** peut être liée au nouvel environnement d'atome N1 dans la structure moléculaire de l'énantiomère.

Tableau 4. Concentrations minimales inhibitrices (CMI) (µg/ml) de 2-aminothiazole et de son complexe **4**

Bactéries testées	2-aminothiazole	4
<i>Bacillus cereus</i>	525	250
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	600	375
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	850	450
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	850	350
<i>Salmonella enterica</i>	550	300
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>1000	700
<i>Enterobacter aerogenes</i>	950	650
<i>Proteus mirabilis</i>	>1000	850
<i>Serratia marescens</i>	750	500

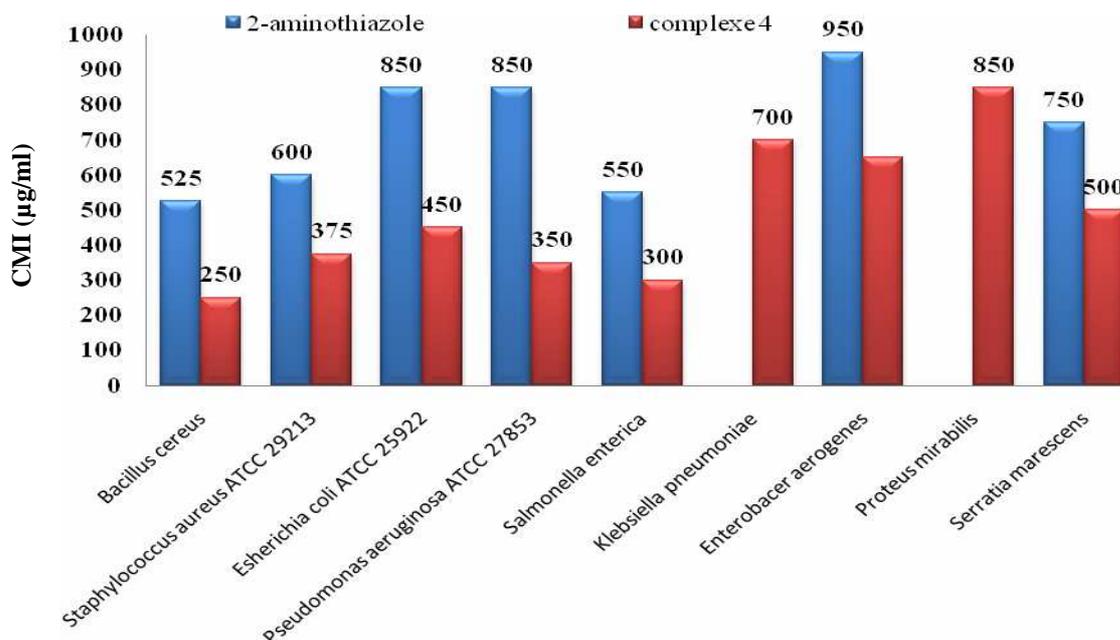


Figure 3. Valeurs de CMI (µg/ml) de 2-aminothiazole et de son complexe **4**

D'après ce tableau 4 et la figure 3 nous avons remarqué que le complexe **4** a une activité plus importante que celle de son ligand 2-aminothiazole. La CMI du ligand après le marquage diminue de 525 à 250 µg/ml pour *Bacillus cereus*, de 600 à 375 µg/ml pour *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, de 850 à 450 µg/ml pour *Esherichia coli* ATCC 25922 ; à 350 µg/ml pour *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, de 550 à 300 µg/ml pour *Salmonella enterica*, d'une concentration non déterminée (>1000) à 700 µg/ml pour *Klebsiella pneumoniae*, de 950 à 650 µg/ml pour *Enterobacter aerogenes*, d'une concentration non déterminée (>1000) à 850 µg/ml pour *Proteus mirabilis* et de 750 à 500 µg/ml pour *Serratia marescens*. L'augmentation de l'activité antibactérienne du complexe **4** peut être liée au nouvel environnement d'atome N1 dans la structure moléculaire de l'énantiomère.

IV-7- Conclusion

Le ligand libre imidazolidine-2-thione a montré une activité antibactérienne plus importante par rapport à l'activité de son complexe **3** (après le marquage). En revanche le marquage de 2-aminothiazole a augmenté l'activité du complexe **4**.

Bibliographique

- [1] M.C. Rodriguez-Argüelles, S. Mosquera-Vazquez, J. Sanmartin-Matalobos, A. M. Garcia-Deibe, C. Pelizzi, F. Zani, *Polyhedron* 29 (2010) 864.
- [2] T. Chih-Hua, L. Chang-Sheng, S. Pin-Keng, T. Lo-Ti, W. Jih-Pyang, C. Chih-Mei, T. Cherng-Chyi, C. Yeh-Long, *Bioorg. Med. Chem.* 17 (2009) 6773.
- [3] J. Panday, V. K. Tiwari, S. Verma, V. Chaturvedi, S. Bhatnagar, S. Sinha, A.N. Gaikwad, R. P. Tripathi. *Eur. J. Med. Chem.* 44(2009) 3350.
- [4] G. Navarrete-Vazquez, S. Hidalgo-Figueroa, M. Torres-Piedra, J. Vergara-Galicia, J. C. Rivera-Leyva, S. Estrada-Soto, I. Leon-Rivera, B. Aguilar-Guardarrama, Y. Rios-Gomez, R. Villalobos-Molina, M. Ibarra-Barajas, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2010) 345.
- [5] C. Congio, M. T. Cocco, V. Onnis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 989.
- [6] M. A. Bbizhayev, *Life Sci.* 78 (2006) 2343.
- [7] P. G. Nantermet, J. C. Barrow, S. R. Lindsley, M. Young, S. Mao, S. Carroll, C. Bailey, M. Bosserman, D. Colussi, D. R. McMasters, J. P. Vacca, H. G. Selnick, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 2141.
- [8] R. K. Ujjinamatada, A. Baier, P. Borowski, R. S. Hosmane, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 2285.
- [9] J. Z. Valhakis, R. T. Kinobe, K. Nakatsu, W. A. Szarek, I. E. Crandall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 2396.
- [10] M. Patra, G. Gasser, N. Metzler-Nolte, *Dalton Trans* 41 (2012) 6350–6358.
- [11] N. Benkeblia, *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.* 37 (2004) 263-268.
- [12] L. Gachkar, D. Yadegari, M. B. Rezaei, M. Taghizadeh, S. A. Astaneh, I. Rasooli, *Food Chem.* 102 (2007) 898-904.
- [13] P. Mayachiew, S. Devahastin, *Food Science and Technology* 41 (2008) 1153-1159.

- [14] A. I. Hussain, F. Anwar, S. A. S. Chatha, A. Jabbar, S. Mahboob, P. S. Nigam, *Braz. J. of Microb.* 41 (2010) 1070-1078.
- [15] Z. Mohammedi, Thèse magistère, Université Abou Bakr Belkaïd Tlemcen, 155p (2006).
- [16] T. Rožman, B. Jeršek, *Act. Agricu. Slovenica* 93 (2009) 51-58.
- [17] K. H. C. Baser, G. Buchbauer, Ed. *Taylor and Francis Group, LLC*. United States of America. 994p (2010).
- [18] A. G. Ponce, R. Fritz, C. DelValle, S. I. Roura, *Lebensm.-Wiss.u.-Technol.* 36 (2003) 679-684.
- [19] K. Nomiya, A. Yoshizawa, K. Tsukagoshi, N. C. Kasuga, S. Hirakawa, J. Watanabe, *J. Inorg. Biochem.* 95 (2003) 208–220.
- [20] N. C. Kasuga, K. Sekino, M. Ishikawa, A. Honda, M. Yokoyama, S. Nakano, N. Shimada, C. Koumo, K. Nomiya, *J. Inorg. Biochem.* 96 (2003) 298–310.
- [21] V. G. DeBillerbeck, C. Roques, P. Vanière, P. Marquier, *Rev. hyg.* 3 (2002) 248-254
- [22] H. N. Bassole, Z. Kabore, A. S. Traore., *Pharm. Med. trad. Afr.* 11 (2002) 113-122.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Matériels et méthodes

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère inerte (argon) et suivies par chromatographie couche mince (CCM). Les solvants ont été séchés suivant les méthodes classiques citées dans la littérature.

L'appareillage utilisé au cours de ce travail :

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Appareil à transformée de Fourier BRUCKER **DPX 250** (250 **MHz** pour le proton) du département de chimie de l'université Constantine1.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (**TMS**), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré **CDCl₃** ou dans le **DMSO**. Les constantes de couplage (**J**) sont exprimées en hertz (**Hz**).

Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux **s** : singulet ; **d** : doublet ; **t** : triplet ; **dt** : doublet de triplet ; **m** : multiplet; **q** : quadruplet

Spectrométrie Infra Rouge

Spectromètre FT-IR Bruker Tensor 27 du Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC) Alger. Les solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil à capillaire : fine control Electrothermal capillary.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques (CCM) sont effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0.2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Diffractomètre

L'analyse par diffraction des RX a été réalisée sur diffractomètre à quatre cercles SMART1KCCD à l'unité de recherche CHEMS de l'université Constantine.

II- Préparation des complexes fer tricarbonyles

1- Préparation du complexe cyclohexa-1,3- diène fer tricarbonyle

A une solution de cyclohexa-1,3-diène (1,6g ; 1,9 ml ; 0,02 mol) dans le di-n-butyléther (50ml) fraîchement distillé sur CaH₂ est ajouté, sous argon, 2,89 ml (4,30g ; 0,022 mol) de Fe(CO)₅ à l'aide d'une seringue. Après reflux de 20 h., le mélange est filtré et le solvant est éliminé avec un rotavap sous vide. On obtient une huile jaune brune qui est purifiée par distillation sous vide poussé.

Rdt : 65 %.

IR(KBr) : ν (C≡O) = 1974 et 2046 cm⁻¹

2-Préparation du sel tétrafluoroborate (1-5-η-cyclohexadiényl) fer tricarbonyle

A une solution de cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle (3,08g ; 0,014 mol.) dans CH₂Cl₂ (50 ml) est ajouté le tétrafluoroborate triphényl carbénium (4,62g ; 0,014 mol.) sous forte agitation. La réaction conduit rapidement à un précipité jaune clair. Ce dernier est filtré, trituré et lavé 2 fois avec 5ml de CH₂Cl₂ puis séché sous vide.

Rdt : 70 %.

IR(KBr) : ν (C ≡ O) = 2032 , 2071 et 2129 cm⁻¹
 ν (B - F) = 1110 , 1074 , 1018 cm⁻¹

3-Préparation du complexe tétrafluoroborate 1-4- η -5-N-pyridinio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle

Des solutions du sel tétrafluoroborate (1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyle (3g ; 0,01 mol.) dans CH₃CN (50 ml) et de la pyridine fraîchement distillée (7,9g ; 0,1mol.) dans CH₃CN (10 ml) sont agitées sous argon pendant 30mn. Le mélange est concentré au rotavap donnant une pâte huileuse. L'addition de 20 ml d'éther de pétrole conduit à un solide jaune qui est collecté sur verre fritté , trituré et lavé 2 fois avec 5ml d'éther de pétrole.

Rdt : 80 %.

IR(KBr) : ν (C \equiv O) = 1979 , 2056 cm⁻¹
 ν (B - F) = 1118 , 1084 , 1030 cm⁻¹

RMN ¹H (CD₃COCD₃ , 250MHz) :

δ (ppm / TMS) : 2.00 (m, 1H, H⁶), 2.90 (m, 1H, H^{6'}), 3.35 (chevauchement de multiplets, 2H, H¹ et H⁴), 5.55 (m, 1H, H⁵), 6.00 (chevauchement de multiplets, H² et H³), 8.18 (t, 2H arom.), 8.62 (t, 1H arom.), 9.10 (d, 2H arom.)

III- Réactions de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec différents groupements nucléophiles

1-Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec la N-acétyl histamine

Dans un tube Schlenk, Le complexe [Fe(1-4- η -5-C₆H₇ Pyr.)(CO)₃](BF₄) (0,77g, 2mmol) et le substrat N-acétyl histamine (0,306g, 2mmol) sont mélangés dans THF (20ml). Après 3h d'agitation sous atmosphère inerte (argon) le mélange réactionnel est filtré puis évaporé sous vide. Le produit solide obtenu est trituré et lavé avec du toluène afin d'éliminer

la pyridine formée puis évaporé sous vide, un précipité se forme. La recristallisation dans un mélange acétone-héxane conduit à des cristaux jaune pâle.

Rdt : 70 %.

$T^{\circ}_{\text{fus}} = 127-128$ °C.

IR(KBr) : ν (C \equiv O) : 2041.14, 1973.42 et 1938.23 cm^{-1}

ν (C=O amide) : 1565.62 et 1669.35 cm^{-1}

ν (N-H) : 3212.18 et 3045.29 cm^{-1} .

RMN ^1H (CD $_3$ COCD $_3$, 250MHz) :

δ (ppm / TMS) : 1.71(1H,dt 11 et 3Hz, H 6) , 1.83(3H, s, CH $_3$ amide), 2.57(3H,m, H 6 et β CH $_2$), 3.14(1H,t 4.8Hz, H 1) , 3.24(1H,t 4.8 Hz, H 4) , 3.36(2H,m, CH $_2$ NH) , 4.80(1H,dt 10.9 et 3.0 Hz , H 5), 5.76(1H,t 4.6 Hz ,H 3), 5.90(1H,t 4.6Hz, H 2) , 6.85(1H,s,H b) , 7.50(1H, s, H a).

2-Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec la imidazolidine-2-thione

Dans un tube Schlenk, une solution de [Fe(1-4- η -5-C $_6$ H $_7$ Py $_r$.) $(\text{CO})_3$](BF $_4$) (0,77g, 2mmol) et de l'imidazolidine-2-thione (0,204g, 2mmol) dans CH $_3$ COCH $_3$ (20ml) est agitée sous atmosphère inerte (argon) à température ambiante pendant 3h. Cette dernière est filtrée puis évaporée sous vide. Le produit solide obtenu est trituré et lavé avec du toluène afin d'éliminer la pyridine formée puis évaporé sous vide. La recristallisation dans un mélange acétone-héxane conduit à des cristaux jaunes.

Rdt : 80 %.

$T^{\circ}_{\text{fus}} = 130-135$ °C.

IR(KBr) : ν C \equiv O (cm^{-1}) : 1949; 1964 et 2039.

ν (N-H) : 3194

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) :

δ (ppm / TMS) : 7.35 (1H, s, NH), 5.76 (1H, t, 4.6 Hz, H²), 5.54 (1H, t, 4.6 Hz, H³), 5.28 (1H, dt 11 et 3Hz, H⁵), 3.62 (4H, chevauchement de multiplets, 2N-CH₂), 3.46 (1H, t, 4.6 Hz, H⁴), 3.07 (1H, t, 4.6 Hz, H¹), 2.82 (1H, ddd 3.7, 11 et 15.6 Hz, H⁶), 1.72 ppm (1H, dt 3 and 15.8 Hz, H⁶).

3-Réaction de couplage du complexe marqueur fer tricarbonyle avec le 2-aminothiazole.

Dans un tube Schlenk, le complexe [Fe(1-4-η-5-C₆H₇ Pyr.)(CO)₃](BF₄) (0,77g, 2mmol) et le substrat 2-aminothiazole (0,2g, 2mmol) sont mélangés dans THF (20ml). Après 3h d'agitation sous atmosphère inerte (argon) le mélange réactionnel est filtré puis évaporé sous vide. Le produit solide obtenu est trituré et lavé avec du toluène afin d'éliminer la pyridine formée puis évaporé sous vide, un précipité se forme. La recristallisation dans un mélange acétone-héxane conduit à des cristaux marron.

Rdt : 70 %.

T^o_{fus} = 136-138 °C.

IR(KBr) : ν (C≡O) : 2041.62 et 1952.48 cm⁻¹

ν (N-H amine) : 3148.12 cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO, 250MHz) :

δ(ppm / TMS) : 3.9 (1H, s, NH), 1.5 (1H, d 16 et 3 Hz, H⁶), 3.1 (1H, t, 4.6Hz, H¹), 3.3(1H, t, 4.6 Hz, H⁴), 5.35(1H, t, 4.6 Hz, H³), 5.55(1H, t, 4.6Hz, H²), 6.76(d, 1H, J =4.82Hz, C5H thiazole), 7.18(d, 1H, J = 4.82 Hz, C4H thiazole).

CONCLUSION GENERALE

A l'issue de ce travail, consacré aux synthèses et caractérisations structurales des nouveaux complexes fer tricarbonyles obtenus par couplage covalent entre le cation tétrafluoroborate (1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyle et les trois molécules biologiquement actives: la N-acétyl histamine, l'imidazolidine-2-thione et le 2-aminothiazole, nous pouvons rappeler les principaux résultats obtenus.

La spectroscopie IR des complexes [1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **2**, [1-4- η -5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **3**, [1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **4** dans KBr a montré la présence de trois bandes carbonyles intenses dans la région 1900-2100 cm^{-1} , conformément au mode de vibration respectif e ou a_1 . Celles-ci sont facilement attribuées aux ligands carbonyles coordonnés au fer. En outre, il n'y a pas de bandes dans la région 1100 cm^{-1} (l'absence de l'anion BF_4^-), indiquant qu'ils sont sous forme neutre.

Comparées aux bandes $\nu\text{C}\equiv\text{O}$ du complexe **2**, un déplacement de 9 et 21 cm^{-1} vers les faibles nombres d'ondes est observé pour les bandes des complexes **3** et **4** respectivement et un allongement des liaisons C-O en passant du complexe **4** au complexe **2**.

L'étude structurale par DRX a montré que les trois complexes adoptent un énantiomère *exo* et que l'unité asymétrique du complexe **3** contient deux molécules A et B (dimère).

L'analyse structurale a montré que le fragment cyclohexadiène- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ dans les trois complexes adopte une géométrie pseudo-octaédrique. En effet, Les angles dièdres $\text{C}(4),\text{C}(5),\text{C}(6),\text{C}(1) \wedge \text{C}(1),\text{C}(2),\text{C}(3),\text{C}(4)$ et $\text{C}(1),\text{C}(2),\text{C}(3),\text{C}(4) \wedge \text{C}(10),\text{C}(11),\text{C}(12)$ présentent une diminution en passant du complexe **4** au complexe **2**. Ceci est probablement dû au volume encombrant assez important exercé par chaque ligand.

L'augmentation des propriétés de donation des ligands dans l'ordre (**2-aminothiazole, imidazolidine-2-thione et N-acétyl histamine**) a comme conséquence le renforcement de la liaison Fe-C(11) en passant du complexe **4** au complexe **2**.

L'étude détaillée des interactions intermoléculaires dans les complexes **2**, **3** et **4** a montré que la cohésion et la stabilité des complexes sont assurées par des réseaux tridimensionnels de différents types de liaisons hydrogène : N-H...N, N-H...S et C-H...O.

L'étude de l'activité antibactérienne par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des ligands imidazolelidine-2-thione et 2-aminothiazole et leurs complexes **3** et **4** respectivement vis à vis les souches : *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (bactéries gram-positives), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, *enterobacter aerogenes*, *serratia marescens*, *proteus mirabilis* ; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Salmonella enterica* (bactéries gram-négatives) a révélé une activité moins importante du complexe **3** par rapport à son ligand et une activité importante du complexe **4** par rapport à son ligand.

Les propriétés spectroscopiques et structurales des complexes organométalloboranes peuvent être exploitées dans des domaines variés de la biologie, de la médecine et de l'environnement et ce en particulier dans la biochimie analytique, le développement des radiopharmaceutiques et la recherche des allergènes.

Des modifications judicieuses des structures des molécules biologiquement actives par l'incorporation des métaux carbonylés peuvent apporter des améliorations considérables de leur activité. Des études ultérieures seront nécessaires pour déterminer la relation entre la structure et l'activité.

ANNEXES

ANNEXES I
1-DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DE [1-4-η-5-N-ACETYL HISTAMINIO
CYCLOHEXA-1,3-DIENE FER TRICARBONYLE] 2.

Table 1. Crystal data and structure refinement for complex 2.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₇ Fe N ₃ O ₄
Formula weight	371.18
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 7.318(5) Å alpha = 103.947(5) deg. b = 10.611(5) Å beta = 106.834(5) deg. c = 12.402(5) Å gamma = 100.363(5) deg.
Volume	861.7(8) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.431 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.899 mm ⁻¹
F(000)	384
Crystal size	0.10 x 0.10 x 0.10 mm
Theta range for data collection	1.81 to 24.83 deg.
Limiting indices	-8<=h<=8, -12<=k<=12, -14<=l<=14
Reflections collected / unique	18722 / 2913 [R(int) = 0.0463]
Completeness to theta = 24.83	97.9 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9155 and 0.9155
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2913 / 0 / 217
Goodness-of-fit on F ²	1.093
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0958
R indices (all data)	R1 = 0.0553, wR2 = 0.1204
Largest diff. peak and hole	0.309 and -0.317 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **2**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
Fe(1)	6145(1)	7046(1)	8430(1)	45(1)
N(1)	1107(4)	3664(2)	6365(2)	41(1)
N(2)	-1315(4)	1796(3)	5338(2)	45(1)
N(3)	-6035(4)	520(3)	6776(2)	46(1)
C(4)	4209(5)	5119(3)	7945(3)	42(1)
C(9)	-1878(5)	2590(3)	6172(3)	43(1)
C(8)	-395(5)	3722(3)	6808(3)	46(1)
O(2)	-5522(4)	2054(3)	8502(2)	76(1)
C(1)	3439(5)	7234(3)	7397(3)	51(1)
C(2)	3463(5)	7214(3)	8533(3)	56(1)
C(15)	-6628(5)	1087(3)	7655(3)	49(1)
C(16)	-8728(5)	473(4)	7526(3)	62(1)
C(3)	3867(5)	6080(3)	8827(3)	50(1)
C(6)	2414(5)	5984(3)	6351(3)	51(1)
O(3)	7778(5)	9976(3)	9451(3)	99(1)
C(11)	6949(5)	6737(4)	7210(3)	63(1)
O(1)	9234(5)	6465(4)	10198(3)	112(1)
C(12)	7174(6)	8822(4)	9059(3)	65(1)
C(10)	8035(6)	6706(4)	9522(4)	67(1)
C(5)	2920(4)	4745(3)	6659(2)	40(1)
C(14)	-4052(5)	995(3)	6778(3)	49(1)
C(13)	-3850(5)	2152(3)	6278(3)	50(1)
C(7)	470(5)	2490(3)	5483(3)	42(1)
O(2)	7364(5)	6510(4)	6372(3)	107(1)

Table 3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **2**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Fe(1)	48(1)	40(1)	38(1)	9(1)	10(1)	5(1)
N(1)	45(2)	37(1)	35(1)	7(1)	14(1)	5(1)
N(2)	46(2)	41(2)	42(2)	7(1)	16(1)	6(1)
N(3)	48(2)	41(2)	44(2)	3(1)	21(1)	2(1)
C(4)	52(2)	38(2)	35(2)	14(1)	12(1)	10(2)
C(9)	48(2)	40(2)	41(2)	14(2)	16(2)	11(2)
C(8)	55(2)	44(2)	40(2)	6(2)	22(2)	14(2)
O(2)	84(2)	69(2)	50(2)	-7(1)	20(1)	5(2)
C(1)	55(2)	36(2)	57(2)	16(2)	11(2)	11(2)
C(2)	54(2)	44(2)	59(2)	-2(2)	21(2)	11(2)
C(15)	57(2)	45(2)	45(2)	15(2)	19(2)	14(2)
C(16)	63(2)	74(3)	64(2)	25(2)	37(2)	22(2)
C(3)	57(2)	53(2)	34(2)	10(2)	16(2)	5(2)
C(6)	56(2)	52(2)	40(2)	21(2)	9(2)	7(2)
O(3)	99(2)	48(2)	108(2)	11(2)	2(2)	-3(2)
C(11)	59(2)	72(3)	57(2)	21(2)	24(2)	7(2)
O(1)	95(2)	120(3)	100(3)	46(2)	-10(2)	38(2)
C(12)	65(3)	53(2)	57(2)	12(2)	3(2)	5(2)
C(10)	64(3)	59(2)	65(3)	17(2)	7(2)	10(2)
C(5)	45(2)	38(2)	34(2)	9(1)	14(1)	6(1)
C(14)	48(2)	45(2)	53(2)	14(2)	20(2)	12(2)
C(13)	50(2)	51(2)	53(2)	16(2)	22(2)	15(2)
C(7)	46(2)	42(2)	35(2)	5(1)	16(1)	10(2)
O(2)	109(3)	146(3)	84(2)	36(2)	62(2)	28(2)

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex 2.

	x	y	z	U(eq)
H(9)	-6860	-149	6191	55
H(4)	4792	4428	8192	51
H(8)	-394	4414	7433	55
H(1)	3458	8096	7238	61
H(2)	3329	7979	9103	67
H(16A)	-9339	-267	6804	93
H(16B)	-9455	1141	7507	93
H(16C)	-8732	153	8187	93
H(3)	4043	5999	9619	60
H(6A)	2821	6086	5692	61
H(6B)	992	5858	6110	61
H(5)	3678	4401	6176	48
H(14A)	-3712	258	6314	58
H(14B)	-3121	1279	7585	58
H(13A)	-4865	1891	5501	60
H(13B)	-4086	2912	6784	60
H(7)	1209	2198	5025	51

ANNEXES II

1-DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DE [1-4- η -5-N-IMDAZOLIDINIO-2-THIONE CYCLOHEXA-1,3-DIENE FER TRICARBONYLE] 3.

Table 1. Crystal data and structure refinement for complex 3.

Empirical formula	C ₁₂ H ₁₂ Fe N ₂ O ₃ S	
Formula weight	320.15	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Triclinic, P -1	
Unit cell dimensions	a = 6.5742(10) Å	alpha = 90.036(14) deg.
	b = 6.7450(8) Å	beta = 92.686(11) deg.
	c = 30.360(4) Å	gamma = 90.160(14) deg.
Volume	1344.8(3) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.581 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.280 mm ⁻¹	
F(000)	656	
Crystal size	0.30 x 0.10 x 0.05 mm	
Theta range for data collection	5.02 to 27.50 deg.	
Limiting indices	-8<=h<=8, -8<=k<=8, -37<=l<=39	
Reflections collected / unique	12901 / 5949 [R(int) = 0.1059]	
Completeness to theta = 27.50	96.1 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9388 and 0.7000	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5949 / 2 / 343	
Goodness-of-fit on F ²	0.949	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0778, wR2 = 0.1082	
R indices (all data)	R1 = 0.2333, wR2 = 0.1464	
Largest diff. peak and hole	0.352 and -0.332 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **3**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Fe(1A)	7244(1)	1143(1)	8304(1)	42(1)
Fe(1B)	2794(1)	6147(1)	6699(1)	46(1)
S(1A)	1181(2)	2277(3)	9664(1)	51(1)
C(5B)	5832(9)	7940(9)	6120(2)	44(2)
C(4A)	6370(8)	2287(9)	8909(2)	42(2)
C(1B)	4614(10)	8617(10)	6871(2)	54(2)
C(7A)	2597(8)	4237(10)	9549(2)	36(2)
C(4B)	3633(9)	7274(9)	6094(2)	46(2)
C(5A)	4164(8)	2940(9)	8878(2)	39(2)
C(1A)	5408(9)	3616(9)	8128(2)	44(2)
C(2B)	2665(11)	9183(10)	6702(2)	58(2)
C(3A)	7889(8)	3468(9)	8718(2)	41(2)
C(6A)	3593(8)	3688(9)	8410(2)	45(2)
C(2A)	7359(9)	4170(10)	8306(2)	48(2)
C(3B)	2139(9)	8450(10)	6290(2)	52(2)
C(6B)	6421(9)	8684(10)	6591(2)	54(2)
C(12A)	8552(9)	961(10)	7801(2)	52(2)
C(10A)	8955(10)	-574(12)	8575(2)	55(2)
C(10B)	1053(11)	4418(12)	6423(2)	56(2)
C(11B)	4946(11)	4608(11)	6826(2)	54(2)
C(12B)	1500(9)	5986(10)	7202(2)	54(2)
C(11A)	5094(11)	-381(11)	8177(2)	51(2)
C(8A)	3861(9)	7456(10)	9586(2)	52(2)
C(9A)	4937(9)	6308(10)	9232(2)	50(2)
O(2B)	6364(8)	3694(8)	6916(2)	89(2)
O(2A)	3677(8)	-1314(9)	8088(2)	85(2)
O(3A)	9400(7)	852(8)	7484(2)	88(2)
O(3B)	661(7)	5863(8)	7519(2)	87(2)
O(1A)	10003(8)	-1685(8)	8751(2)	80(2)
O(1B)	24(8)	3301(9)	6252(2)	88(2)
N(1A)	3821(7)	4463(8)	9210(2)	43(1)
N(2A)	2711(7)	5923(9)	9784(2)	53(2)
N(1B)	6176(7)	9452(8)	5791(2)	47(1)
C(7B)	7392(9)	9277(11)	5451(2)	45(2)
S(1B)	8811(2)	7271(3)	5334(1)	56(1)
N(2B)	7310(8)	10926(9)	5215(2)	56(2)
C(9B)	5090(9)	11339(10)	5766(2)	52(2)
C(8B)	6140(10)	12486(10)	5416(2)	57(2)

Table 3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **3**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Fe(1A)	39(1)	49(1)	39(1)	-6(1)	11(1)	4(1)
Fe(1B)	47(1)	50(1)	43(1)	6(1)	15(1)	2(1)
S(1A)	45(1)	54(1)	56(1)	-6(1)	22(1)	5(1)
C(5B)	49(4)	36(5)	48(4)	2(4)	16(3)	2(3)
C(4A)	43(4)	49(5)	35(4)	-4(3)	2(3)	12(3)
C(1B)	65(5)	63(6)	36(4)	-5(4)	11(4)	-6(4)
C(7A)	27(3)	45(5)	36(4)	-6(3)	2(3)	14(3)
C(4B)	48(4)	47(5)	43(4)	-4(3)	-8(3)	-4(3)
C(5A)	36(3)	36(4)	47(4)	-10(3)	14(3)	-5(3)
C(1A)	62(4)	41(5)	29(4)	6(3)	12(3)	14(4)
C(2B)	65(5)	59(6)	52(5)	5(4)	32(4)	9(4)
C(3A)	31(3)	45(5)	46(4)	-6(4)	6(3)	1(3)
C(6A)	47(4)	49(5)	40(4)	-6(3)	2(3)	9(3)
C(2A)	38(4)	55(5)	52(5)	-3(4)	22(3)	-6(3)
C(3B)	38(4)	52(5)	66(5)	16(4)	3(3)	8(3)
C(6B)	54(4)	61(6)	46(4)	-1(4)	5(3)	1(4)
C(12A)	47(4)	58(5)	51(5)	-8(4)	8(3)	11(3)
C(10A)	43(4)	63(6)	60(5)	-17(4)	1(4)	-5(4)
C(10B)	58(5)	53(6)	58(5)	2(4)	6(4)	1(4)
C(11B)	65(5)	54(6)	45(4)	4(4)	23(4)	-16(4)
C(12B)	44(4)	65(6)	55(5)	11(4)	17(4)	-8(3)
C(11A)	62(5)	48(6)	43(4)	-1(4)	15(4)	10(4)
C(8A)	50(4)	46(5)	60(5)	-13(4)	-2(4)	5(4)
C(9A)	54(4)	43(5)	52(4)	-6(4)	11(3)	-5(4)
O(2B)	76(4)	87(5)	105(5)	0(3)	-3(3)	33(3)
O(2A)	73(4)	89(5)	92(4)	-6(3)	3(3)	-30(3)
O(3A)	98(4)	105(5)	65(3)	-11(3)	41(3)	25(3)
O(3B)	84(4)	116(5)	63(4)	7(3)	40(3)	-18(3)
O(1A)	76(4)	74(4)	89(4)	-4(3)	-19(3)	26(3)
O(1B)	88(4)	67(5)	108(5)	-2(4)	-18(3)	-17(3)
N(1A)	45(3)	40(4)	45(3)	-11(3)	10(3)	-1(3)
N(2A)	55(3)	53(4)	52(4)	-20(3)	19(3)	5(3)
N(1B)	60(3)	44(4)	39(3)	9(3)	20(3)	-1(3)
C(7B)	43(4)	58(6)	34(4)	11(4)	2(3)	-9(3)
S(1B)	55(1)	58(1)	58(1)	5(1)	27(1)	1(1)
N(2B)	64(4)	53(4)	53(4)	14(3)	22(3)	0(3)
C(9B)	65(4)	44(5)	48(4)	7(4)	12(4)	14(4)
C(8B)	68(5)	47(5)	56(5)	8(4)	-4(4)	-6(4)

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **3**.

	x	y	z	U(eq)
H(5B)	6687	6795	6057	53
H(4A)	6801	1532	9173	51
H(1B)	4889	8836	7187	65
H(4B)	3185	6517	5831	56
H(5A)	3304	1792	8939	47
H(1A)	5145	3847	7812	53
H(2B)	1706	9918	6877	69
H(3A)	9241	3682	8861	49
H(6A2)	2509	2870	8280	54
H(6A1)	3100	5039	8425	54
H(2A)	8327	4901	8131	57
H(3B)	778	8639	6151	62
H(6B2)	7494	7857	6721	64
H(6B1)	6931	10032	6578	64
H(8A1)	4828	8057	9798	63
H(8A2)	2981	8476	9458	63
H(9A1)	4846	6998	8952	59
H(9A2)	6360	6092	9318	59
H(7A)	2142	6068	10031	63
H(7B)	7889	11062	4969	67
H(9B1)	5196	12029	6047	62
H(9B2)	3663	11135	5683	62
H(8B1)	5168	13076	5205	69
H(8B2)	7019	13514	5544	69

ANNEXES III

1-DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DE [1-4- η -5-N-2-AMINOTHIAZOLIO CYCLOHEXA-1,3-DIENE FER TRICARBONYLE] **4**.

Table 1. Crystal data and structure refinement for complex **4**.

Empirical formula	C ₁₂ H ₁₀ Fe N ₂ O ₃ S
Formula weight	318.13
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 6.5245(4) Å alpha = 97.404(3) deg. b = 8.0331(5) Å beta = 96.658(3) deg. c = 12.7831(9) Å gamma = 98.074(3) deg.
Volume	651.66(7) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.621 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.321 mm ⁻¹
F(000)	324
Crystal size	0.10 x 0.10 x 0.10 mm
Theta range for data collection	1.62 to 27.20 deg.
Limiting indices	-8<=h<=7, -10<=k<=9, -16<=l<=16
Reflections collected / unique	10593 / 2897 [R(int) = 0.0197]
Completeness to theta = 27.20	99.4 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.8793 and 0.8793
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2897 / 0 / 172
Goodness-of-fit on F ²	1.096
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0269, wR2 = 0.0674
R indices (all data)	R1 = 0.0326, wR2 = 0.0755
Largest diff. peak and hole	0.279 and -0.176 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **4**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
Fe(2)	4086(1)	2612(1)	1318(1)	36(1)
C(7)	1196(3)	2735(2)	5145(1)	35(1)
N(1)	1420(3)	3299(2)	4210(1)	43(1)
C(10)	2288(4)	2042(3)	104(2)	55(1)
C(12)	6274(4)	3088(3)	625(2)	55(1)
C(11)	4301(3)	536(3)	1617(2)	48(1)
C(1)	5821(3)	3904(3)	2763(2)	48(1)
O(2)	4367(3)	-784(2)	1834(2)	79(1)
C(4)	1820(3)	2853(3)	2343(1)	39(1)
C(3)	2513(4)	4407(3)	1990(2)	48(1)
C(2)	4667(4)	4970(3)	2215(2)	54(1)
C(5)	2651(3)	2537(2)	3447(1)	37(1)
O(1)	1184(3)	1640(3)	-670(1)	94(1)
C(6)	5019(3)	3159(3)	3688(2)	50(1)
C(8)	55(4)	2411(2)	6669(2)	47(1)
C(9)	1325(4)	1253(3)	6688(2)	49(1)
O(3)	7716(3)	3443(3)	225(2)	87(1)
S(1)	2584(1)	1180(1)	5574(1)	48(1)
N(2)	-34(3)	3280(2)	5802(1)	41(1)

Table 3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **4**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Fe(2)	39(1)	42(1)	29(1)	1(1)	8(1)	10(1)
C(7)	44(1)	31(1)	30(1)	2(1)	5(1)	8(1)
N(1)	64(1)	42(1)	33(1)	11(1)	19(1)	25(1)
C(10)	52(1)	80(2)	35(1)	1(1)	11(1)	19(1)
C(12)	49(1)	76(2)	41(1)	7(1)	12(1)	14(1)
C(11)	55(1)	49(1)	40(1)	-7(1)	5(1)	19(1)
C(1)	41(1)	51(1)	44(1)	-10(1)	5(1)	-1(1)
O(2)	108(2)	49(1)	84(1)	9(1)	7(1)	33(1)
C(4)	36(1)	51(1)	31(1)	1(1)	7(1)	12(1)
C(3)	66(1)	46(1)	38(1)	7(1)	16(1)	29(1)
C(2)	73(2)	33(1)	55(1)	1(1)	18(1)	2(1)
C(5)	47(1)	36(1)	29(1)	0(1)	9(1)	13(1)
O(1)	75(1)	160(2)	38(1)	-6(1)	-7(1)	26(1)
C(6)	50(1)	64(1)	33(1)	-6(1)	-1(1)	14(1)
C(8)	68(1)	40(1)	33(1)	4(1)	18(1)	2(1)
C(9)	68(1)	46(1)	32(1)	11(1)	4(1)	5(1)
O(3)	61(1)	135(2)	73(1)	24(1)	32(1)	13(1)
S(1)	59(1)	50(1)	42(1)	14(1)	9(1)	23(1)
N(2)	57(1)	34(1)	36(1)	5(1)	16(1)	11(1)

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for complex **4**.

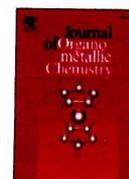
	x	y	z	U(eq)
H(7)	816	4138	4057	52
H(1)	7342	4126	2784	57
H(4)	392	2302	2060	47
H(3)	1574	4990	1564	57
H(2)	5344	5974	1954	65
H(5)	2420	1306	3451	44
H(6A)	5316	4012	4318	60
H(6B)	5733	2215	3831	60
H(8)	-739	2627	7216	56
H(9)	1507	583	7222	59



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Organometallic Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jorganchem

Complexation of cyclohexadiene tricarbonyl iron with imidazolidine-2-thione. Crystal structural and antimicrobial activity studies of the tricarbonyl (1-4-η-5-N-imidazolidinio-2-thionecyclohexa-1,3-diene) iron labelled complex

Salah Merniz^{a, b}, Mahieddine Mokhtari^{a, c}, Hénia Mousser^{a, d, *}, Louiza Himed^c, Abdelhamid Mousser^a^a Laboratoire de Physicochimie Analytique et Cristallographie de Matériaux Organométalliques et Biomoléculaires, Université Constantine 1, Route de Ain-El-Bey, 25000 Constantine, Algeria^b Centre de Recherches Scientifiques et Techniques en Analyses Physico-chimiques (CRAPC), BP 248, Alger RP, 16004 Alger, Algeria^c Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Larbi Ben M'Hidi, Route de Constantine, Oum El Bouaghi, Algeria^d Ecole Normale Supérieure de Constantine, Plateau du Mansourah, 25000 Constantine, Algeria^e Laboratory of Biotechnology and Food Quality (INATAA), University Constantine 1, Route de Ain-El-Bey, 25000 Constantine, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 May 2014

Received in revised form

15 August 2014

Accepted 25 August 2014

Available online 16 September 2014

Keywords:

Tricarbonyl iron

Imidazolidine-2-thione

Labelling

Antibacterial activity

Single-crystal X-ray study

ABSTRACT

The reaction of imidazolidine-2-thione $C_3H_6N_2S$ with tricarbonyl (1-4-η-5-N-pyridiniocyclohexa-1,3-diene) iron tetrafluoroborate $[C_{14}H_{12}NFe(CO)_3]^+ BF_4^-$ **1** afforded a new iron complex tricarbonyl (1-4-η-5-N-imidazolidinio-2-thionecyclohexa-1,3-diene) iron of formula $C_9H_{11}N_2SFe(CO)_3$ **2**. The imidazole ring was substituted by the metal-carbonyl unit $[1-4-η-C_6H_7Fe(CO)_3]^-$. Labelled complex **2** was characterized by X-ray crystallography and by classical spectroscopic analysis (1H NMR and IR). There are two independent molecules **A** and **B** in the asymmetric unit. The metal–ligand arrangement in **A** and **B** molecules is typical of 1,3-diene tricarbonyl iron complexes. The crystal packing, N–H...S and C–H...O hydrogen-bonding interactions stabilize the structure and build up chains parallel to [010]. Antimicrobial activity studies of the imidazolidine-2-thione and the labelled complex show that the iron complex **2** exhibits smaller antibacterial activity compared to the free ligand.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

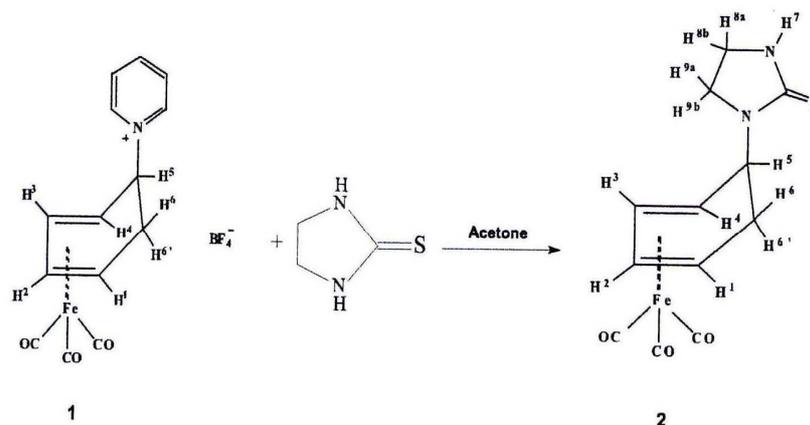
Introduction

The imidazolidine-2-thione and its derivatives have an important role in medicinal chemistry owing to their wide application as drugs and drug-intermediates [1]. Many different pharmacological activities such as antimicrobial, antirhumatic, antidepressant, immunomodulator, anti-inflammatory, analgesic and various others are associated with functionalized imidazolidinethione [2–8]. Our prime objective is labelling of this heterocyclic compound with a metallo-carbonyl complex. This approach has been followed to label several antiepileptic drugs [9–12], proteins [13] and oligonucleotides [14]. Transition-metal-carbonyl complexes are now good useful bioprobes for studies involving high-affinity

biological recognition phenomena [14–16]. Several strategies have been exploited to introduce metal-carbonyl groups onto poly-functional biomolecules, including proteins. Most of them rely on electrophilic markers that tag nucleophilic functions (amines, thiols) borne by the biomolecule [17]. The cationic tricarbonyl (η⁵-cyclohexadienyl) iron complexes are useful synthons in organic synthesis as they undergo regio- and stereoselective nucleophilic addition reactions [18]. Their reactivity depends from the substituent attached to the dienyl system as well as the ligand attached to the iron atom. Recently it was shown to that [tricarbonyl (1-4-η-5-N-pyridiniocyclohexa-1,3-diene) iron] tetrafluoroborate **1** (Scheme 1) is a more convenient alternative to introduce a tricarbonyl (cyclohexa-1,3-diene) iron unit onto proteins in aqueous medium, pyridine being a good leaving group [19–22]. These complexes and their bioconjugates display intense, sharp absorption bands owing to the stretching vibrations of metal-coordinated CO ligands in the 1800–2200 cm^{-1} region. This region is devoid of any absorption bands from biomolecules and biological matrices are virtually

* Corresponding author. Ecole Normale Supérieure de Constantine, Plateau du Mansourah, 25000 Constantine, Algeria. Tel./fax: +213 661 57 58 52.

E-mail address: bouzidi_henia@yahoo.fr (H. Mousser).



Scheme 1.

transparent, allowing their detection down to the picomole level [22]. We report here, preparation, spectroscopic characterisation and X-ray structural studies of the labelled complex tricarbonyl (1-4- η -5-*N*-imidazolidinio-2-thionecyclohexa-1,3-diene) iron **2**, obtained from the reaction of **1** with imidazolidine-2-thione (Scheme 1). The antimicrobial activity of **2** was performed and compared to that of the free ligand.

Experimental

Physical measurements

^1H NMR spectra were recorded at 250 MHz, in CDCl_3 or CD_3COCD_3 with TMS as internal standard. IR spectra were recorded from KBr disk on the FT-IR Bruker Tensor 27. Diffraction measurements of single crystals of complex **2** were made at 293 K on a standard SMART 1K CCD diffractometer [23] using graphite-monochromated $\text{MoK}\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$. The space group was determined by observation of systematic absences and intensity statistics. Structures were solved by direct methods using SHELXTL [24] and refined by full-matrix least squares on F^2 . The hydrogen atoms were located in Fourier maps but introduced in calculated positions and

treated as riding on their parent C atom, with 0.95 (aromatic) and with $\text{Uiso}(\text{H}) = 1.2 \text{ Ueq}$ (aromatic C atoms). The molecular graphical was showed with ORTEP-3 [25] program and material for publication was prepared with WinGX 1.7 Software [26,27].

Reagents

The solvents Toluene, acetone, pyridine and DMSO are (SDS, analytical grade) were dried and deoxygenated by standard procedures and were stored over 4 Å molecular sieves before use.

Preparations

All reactions were carried out under argon atmosphere using Schlenk techniques.

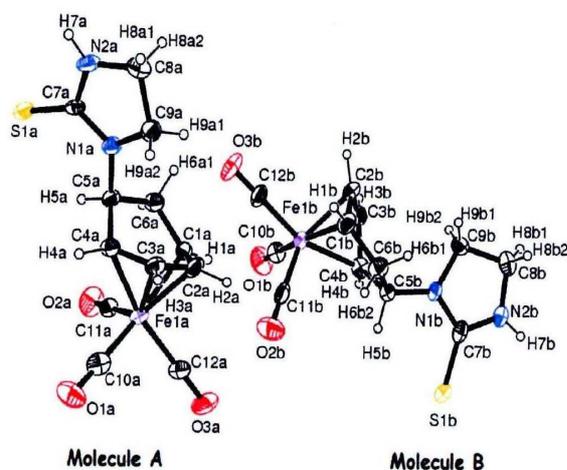


Fig. 1. ORTEP drawing of the molecular structures of the two molecules A and B in the asymmetric unit, showing the atom numbering scheme and 30% displacement ellipsoids. H atoms are shown as spheres of arbitrary radii.

Table 1

Crystal data and refinement details for X-ray structure determination of **2**.

Empirical formula	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FeN}_2\text{O}_3\text{S}$
Formula weight	320.16
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	$P\bar{1}$
Unit cell dimensions	
a (Å)	6.5742(10)
b (Å)	6.7450(8)
c (Å)	30.360(4)
α (°)	90.036(14)
β (°)	92.686(11)
γ (°)	90.160(14)
V (Å ³)	1344.8(3)
Z	2
Color	Red
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.581
μ (cm ⁻¹)	12.80
$\theta_{\text{min}} - \theta_{\text{max}}$	5.02–27.50
Measured data	12901
Reflexions used	5949
$F(000)$	656
No. data with $I > 2\sigma$	
Number of parameters	342
R_{int}	0.1059
$R1$ ($I > 2\sigma$)	0.0778
GOF	0.949
$wR2$	0.1082

Preparation of $[C_6H_7Fe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$

[Tricarbonyl (1-5- η -cyclohexadienyl) iron] $^+$ $[BF_4]^-$ of formula $[C_6H_7Fe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$ was synthesized according to the literature method [28].

[Tricarbonyl (1-5- η -cyclohexadienyl) iron] $^+$ $[BF_4]^-$: $[C_6H_7Fe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$, I.R. (KBr): $\nu(CO)$: 2032; 2071; 2129 cm^{-1} $\nu(B-F)$: 1110; 1074; 1018 cm^{-1} .

Preparation of $[C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$

[Tricarbonyl(1-4- η -5-*N*-pyridiniocyclohexa-1,3-diene)iron] $^+$ $[BF_4]^-$ **1** of formula $[C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$ was prepared from [Tricarbonyl (1-5- η -cyclohexadienyl) iron] $^+$ $[BF_4]^-$ complex according to a previous procedure [19].

[Tricarbonyl(1-4- η -5-*N*-pyridiniocyclohexa-1,3-diene)iron] $^+$ $[BF_4]^-$: $[C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$, 1H NMR (CD_3COCD_3) δ : 2.00 (m, 1H, H^6); 2.90 (m, 1H, H^6); 3.35 (overlapping multiplets, 2H, H^1 et H^4); 5.55 (m, 1H, H^3); 6.00 (overlapping multiplets, H^2 and H^3); 8.18 (t, 2H pyr.); 8.62 (t, 1H pyr.); 9.10 (d, 2H pyr.) ppm. I.R. (KBr): $\nu(CO)$: 1979; 2056 cm^{-1} $\nu(B-F)$: 1118; 1084; 1030 cm^{-1} .

Preparation of $[C_{12}H_{12}N_2S](FeCO)_3$ **2**

A solution of **1** (0.77 g; 2 mmol) and imidazolidine-2-thione (0.196 g; 2 mmol) in acetone (20 mL) was stirred under nitrogen at room temperature for 3 h. The solution was filtered, evaporated to dryness under vacuum and the solid residue was washed with toluene to remove pyridine. Yellow powder of **2** (80%) was purified by crystallization in acetone/pentane: 2/1.

Complex **2**: $C_{12}H_{12}N_2O_3S$, m.p. 133–135 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.35 (1H, s, NH); 5.76 (1H, t, 4.6 Hz, H^2); 5.54 (1H, t, 4.6 Hz, H^3); 5.28 (1H, dt 11 and 3 Hz, H^3); 3.62 (4H, overlapping multiplets, 2N- CH_2); 3.46 (1H, t, 4.6 Hz, H^4); 3.07 (1H, t, 4.6 Hz, H^1); 2.82 (1H, ddd 3.7, 11 and 15.6 Hz, H^6); 1.72 (1H, d 11 Hz, H^6) ppm. I.R. (KBr): $\nu(CO)$: 1949; 1964; 2039 cm^{-1} $\nu(N-H)$: 3194 cm^{-1} .

Antimicrobial activity

Antimicrobial activity was measured as described in literature [29,30]. It was evaluated by the minimum inhibitory concentration (MIC) on eight microorganisms, namely, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (gram-positive bacteria), *Escherichia coli*

ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Salmonella enterica* (gram-negative bacteria). MIC is the minimal concentration of a sample which inhibits microbial growth. Determination of concentrations is performed after inoculation of samples prepared with Muller Hinton Agar (MHA) that is used as reference (positive growth). The MIC is determined after 24 h at 37 °C incubation. Each analysis was carried out in duplicate to maintain the maximum accuracy. Dosage of **2**, dissolved in DMSO, started from 10 $\mu g/ml$ and continued until MIC was reached. A maximum dose of 1000 $\mu g/ml$ was used as a stopping criterion.

Results and discussion**X-ray crystal analysis**

We have performed a single crystal X-ray structure determination of the tricarbonyliron complex **2** to clarify its precise structure. Recrystallization of **2** from acetone/pentane (2/1) gave

Table 3
Selected angles (degrees) of **2** (esd's in parentheses).

Angles (°)	Molecule A	Molecule B
C(11)–Fe(1)–C(12)	100.7(3)	100.7(3)
C(11)–Fe(1)–C(10)	101.7(3)	101.7(3)
C(12)–Fe(1)–C(10)	91.8(3)	92.4(3)
C(11)–Fe(1)–C(3)	135.8(2)	136.4(3)
C(12)–Fe(1)–C(3)	119.0(3)	118.4(3)
C(10)–Fe(1)–C(3)	96.1(3)	95.6(3)
C(11)–Fe(1)–C(2)	127.3(3)	128.0(3)
C(12)–Fe(1)–C(2)	93.0(3)	92.1(3)
C(10)–Fe(1)–C(2)	128.7(3)	128.2(3)
C(3)–Fe(1)–C(2)	39.2(2)	39.4(2)
C(11)–Fe(1)–C(4)	98.9(3)	99.3(3)
C(12)–Fe(1)–C(4)	159.1(3)	158.6(3)
C(10)–Fe(1)–C(4)	91.6(3)	90.7(3)
C(3)–Fe(1)–C(4)	40.1(2)	40.3(2)
C(2)–Fe(1)–C(4)	69.0(3)	69.6(2)
C(11)–Fe(1)–C(1)	87.8(3)	88.4(3)
C(12)–Fe(1)–C(1)	97.5(3)	97.2(3)
C(10)–Fe(1)–C(1)	165.3(3)	164.6(3)
C(3)–Fe(1)–C(1)	69.4(2)	69.3(3)
C(2)–Fe(1)–C(1)	39.8(2)	39.8(2)
C(4)–Fe(1)–C(1)	75.7(2)	76.0(3)
C(3)–C(4)–C(5)	120.0(6)	119.5(5)
C(3)–C(4)–Fe(1)	67.8(3)	67.5(4)
C(5)–C(4)–Fe(1)	110.7(4)	110.7(4)
N(2)–C(7)–N(1)	106.9(6)	109.3(6)
N(2)–C(7)–S(1)	125.4(5)	124.6(5)
N(1)–C(7)–S(1)	127.7(5)	126.0(6)
N(1)–C(5)–C(4)	109.9(4)	110.5(5)
N(1)–C(5)–C(6)	111.4(5)	111.6(5)
C(4)–C(5)–C(6)	110.2(5)	109.9(5)
C(2)–C(1)–C(6)	120.2(5)	121.3(6)
C(2)–C(1)–Fe(1)	67.3(3)	68.2(4)
C(6)–C(1)–Fe(1)	110.0(4)	110.0(4)
C(2)–C(3)–C(4)	114.4(6)	115.8(5)
C(2)–C(3)–Fe(1)	70.4(4)	71.3(4)
C(4)–C(3)–Fe(1)	72.1(3)	72.3(4)
C(1)–C(6)–C(5)	110.5(4)	110.2(5)
C(3)–C(2)–C(1)	116.4(6)	114.7(5)
C(3)–C(2)–Fe(1)	70.4(4)	69.3(4)
C(1)–C(2)–Fe(1)	72.9(4)	72.0(4)
O(3)–C(12)–Fe(1)	179.3(6)	179.1(6)
O(1)–C(10)–Fe(1)	178.4(7)	177.7(7)
O(2)–C(11)–Fe(1)	177.8(7)	176.9(7)
N(2)–C(8)–C(9)	101.6(5)	101.1(5)
N(1)–C(9)–C(8)	102.6(5)	104.2(5)
C(7)–N(1)–C(9)	112.5(5)	110.2(5)
C(7)–N(1)–C(5)	124.4(6)	125.7(5)
C(5)–N(1)–C(9)	122.8(5)	123.9(5)
C(7)–N(2)–C(8)	114.0(5)	113.0(6)

Table 2
Selected bond lengths (Å) of non-hydrogen atoms of **2** (esd's in parentheses).

Bond lengths (Å)	Molecule A	Molecule B
Fe(1)–C(11)	1.773(9)	1.784(8)
Fe(1)–C(12)	1.790(7)	1.784(7)
Fe(1)–C(10)	1.791(8)	1.811(9)
Fe(1)–C(3)	2.042(6)	2.025(7)
Fe(1)–C(2)	2.043(7)	2.049(7)
Fe(1)–C(4)	2.100(5)	2.088(6)
Fe(1)–C(1)	2.116(6)	2.099(7)
C(7)–S(1)	1.661(7)	1.693(7)
C(5)–N(1)	1.463(6)	1.451(7)
C(4)–C(3)	1.421(8)	1.417(7)
C(5)–C(4)	1.516(7)	1.511(8)
C(7)–N(2)	1.342(7)	1.323(8)
N(1)–C(7)	1.345(7)	1.340(7)
C(5)–C(6)	1.538(7)	1.549(7)
C(1)–C(2)	1.417(8)	1.412(8)
C(1)–C(6)	1.502(8)	1.492(8)
C(2)–C(3)	1.370(8)	1.373(8)
C(12)–O(3)	1.138(7)	1.135(7)
C(10)–O(1)	1.137(7)	1.121(7)
C(11)–O(2)	1.144(7)	1.142(7)
N(2)–C(8)	1.428(8)	1.455(7)
C(9)–C(8)	1.526(7)	1.507(9)
N(1)–C(9)	1.443(7)	1.461(7)

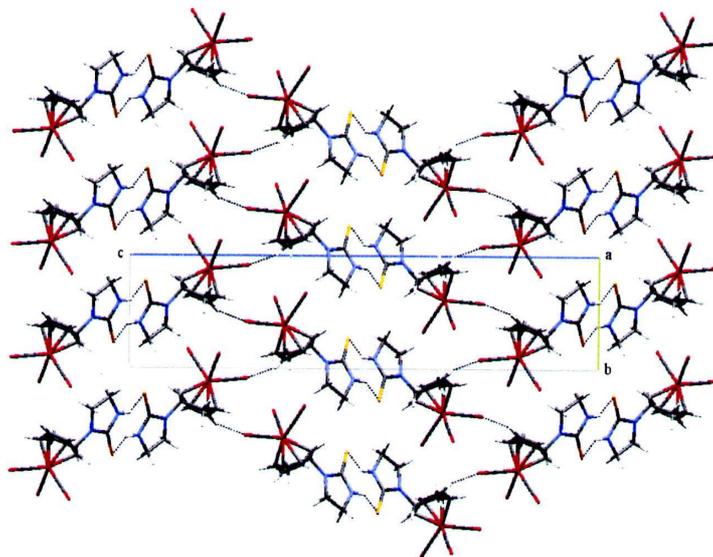


Fig. 2. The crystal packing viewed along axis *a*. Dashed lines indicate intermolecular N–H...S and C–H...O hydrogen bonds which join molecules into endless chains along the *b*-axis direction.

yellow triclinic, with space group $P\bar{1}$ single crystals. Fig. 1 shows an ORTEP drawing of the crystal structure of **2** and selected structural data are summarized in Tables 1–3. The X-ray study of **2** established that the asymmetric unit contains two molecules of formula $(C_{12}H_{12}N_2S) Fe(CO)_3$, **A** and **B** (Fig. 1). The geometry of the iron atom retains a square pyramidal coordination in accordance with those of other diene-tricarbonyliron complexes [31,32]. One of the three carbonyl groups (C11=O) is directed to the wider side (C1–C6), showing C_s symmetry of the (diene)Fe(CO)₃ moiety of **2**. The iron atom distances from the carbons C1 and C4 are slightly longer than those from the C2 and C3 ones (Fig. 1, Table 2) and are agree with those reported for other complexes of conjugated dienes [33,34].

The dihedral angles between the C1, C2, C3, C4 and C4, C5, C6, C1 sets are 39.8°, in both dimers **A** and **B** and are substantially exceeded only by that in other tricarbonyl iron complexes of substituted 1,3-cyclohexadienes (41.7–42.2°) [35,36], while the diene (C1, C2, C3, C4) groups in both dimers are almost planar (torsion angles –0.58° for **A** and –1.12° for **B**), substantial torsion occurs about the C5...C6 bonds (–1.98° for **A** and –2.89° for **B**). Such a high value is characteristic of systems containing both electron-donating and electron-withdrawing ring substituents, as reported by Anderson & Robertson [35,36]. As it is generally observed, the best planes through the carbonyl C10=O, C11=O, C12=O and the diene C1, C2, C3, C4 sets are not parallel, but are inclined with a dihedral angle of 15.78° for **A** and of 15.19° for **B**, so as to bring the unique carbonyl ligand C11=O closer to the diene plane. Moreover, the intercarbonyl angles to the unique ligand (av. 101°) substantially exceed that between C12 and C10 (C12–Fe–C10 = 91.8° for **A** and 92.3° for **B**). The origin of both effects appears to be steric since, together, they serve to generate nearly equal C (diene)...C (carbonyl) non-bonding interactions to each of the carbonyl ligands (C...C, 2.717–2.959 Å).

The presence of the electron-withdrawing imidazolidine-2-thione substituent modifies the geometry of the coordinated diene so as to remove the C3–C4/C1–C2 bond-length equivalence. Thus, the C3–C4 bond (1.421 Å in **A** and 1.417 Å in **B**) is significantly longer than the C1–C2 bond (1.417 Å in **A** and 1.412 Å in **B**). The

C4–C5 and C1–C6 bonds exhibit similar inequivalence (1.516 Å and 1.502 Å in **A** and 1.511 Å and 1.492 Å in **B**).

The C–N bonds in the imidazolidine-2-thione ring are different in terms of its bond distances. The bonds N1–C9 and N2–C8 (1.443 and 1.428 Å, respectively) are comparable and in the range of single bond. The bond lengths C–N for C7–N1 and C7–N2 (1.345 and 1.342 Å, respectively) are slightly shorter and are in agreement with the partial double character of the two bonds around C7.

The complex **2** crystallizes in a single enantiomer since the atoms N1 (thioimidazole), C2 and C3 (ethylene) are located at the same side in the two molecules. The configuration of the C5 carbon is *S*. Only the *exo* isomer was formed and the structure was coincident with the results reported in literature [19].

In the crystal packing, the components of the structure are linked via intermolecular N–H...S hydrogen bonds to form a dimeric chains along the *b*-axis direction (Fig. 2) and additional stabilisation within these layers is provided by weak intermolecular C–H...O hydrogen bonds, forming a zigzag chain along the *a*-axis direction and Van Der Waals interactions (Table 4). These interactions link the molecules within the layers and also link the layers together and reinforcing the cohesion of the structure.

Spectroscopic studies

The IR and ¹H NMR spectroscopic results were consistent with the assigned structure obtained by XRD determination.

Table 4
Hydrogen bonds (Å) and angles (°) in **2**.

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
N2A–H7A...S1A ⁱ	0.86	2.66	3.354(5)	139
N2B–H7B...S1B ⁱⁱ	0.86	2.64	3.339(6)	139
C2A–H2A...O3B ⁱⁱⁱ	0.98	2.55	3.493(8)	162
C2B–H2B...O3A ^{iv}	0.98	2.52	3.464(8)	162

Symmetry codes: (i) $-x, 1-y, 2-z$; (ii) $2-x, 2-y, 1-z$; (iii) $1+x, y, z$; (iv) $-1+x, 1+y, z$.

Table 5
MIC ($\mu\text{g/mL}$) of imidazolidine-2-thione and complex **2** on some microorganisms, in DMSO.

Tested organism	Imidazolidine-2-thione	2
<i>Bacillus cereus</i>	350	750
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	425	900
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	400	750
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	275	550
<i>Salmonella enterica</i>	300	600
<i>Klebsiella pneumonia</i>	250	350
<i>Enterobacter aerogenes</i>	450	>1000
<i>Serratia marescens</i>	300	600
<i>Proteus mirabilis</i>	325	950

IR

The IR spectrum of **2** on KBr pellet displayed three separated intense bands in the 1900–2100 cm^{-1} region. They were readily assigned to the stretching vibrations of the carbonyl ligands coordinated to iron. No bands of BF_4^- appeared in 1100 cm^{-1} region, indicating that this compound was neutral. On the basis of a previously published work on imidazolyl [37] and were fully consistent with the formation of 5-*N*-substituted cyclohexa-1,3-diene adducts.

^1H NMR

The small coupling constant ($J = 3$ Hz) between protons H^5 and H^6 indicates that the addition of imidazolidine-2-thione takes place at the 5 position of the dieny ring, in agreement with the exo configuration of the bio-organic moieties attached to C5 atom as confirmed by the X-ray analysis.

Bioactivity studies

The results of the bioactivity studies are given in Table 5. The imidazolidine-2-thione free ligand shows significant antimicrobial activity. After labelling, complex **2** appears much less active than the parent imidazolidine-2-thione and MIC obtained for complex **2** are approximately twice those measured for imidazolidine-2-thione. The comparison shows that *B. cereus* increased from 350 to 750, *S. aureus* ATCC 29213 from 425 to 900, *P. aeruginosa* ATCC 27853 increased from 400 to 750, *E. coli* ATCC 25922 from 275 to 550, *S. enterica* from 300 to 600, *E. aerogenes* from 450 with a value superior to 1000, *S. marescens* from 300 to 600 and *P. mirabilis* increased from 325 to 950.

These results are in accordance with those reported in literature [38]. The decrease of antibacterial activity of complex **2** may be related to the new environment of N1 atom (lone pair) in the molecular structure of the enantiomer (complex **2**).

Conclusion

In this study, we have prepared and characterized cyclohexadiene tricarbonyl iron derivative of biologically active molecule, the imidazolidine-2-thione by reaction of [tricarbonyl (1- η -5-*N*-pyridinocyclohexa-1,3-diene) iron] tetrafluoroborate, a η^4 precursor of the highly reactive cation $[\text{Fe}(\text{CO})_3(1-5-\eta\text{-C}_6\text{H}_7)]^+$. The antimicrobial activity of the complex **2** is halved relative to that of the free imidazolidine-2-thione.

Acknowledgements

The authors express their thanks to the Algerian (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for financial support and Professor H. Merazig (University of Constantine 1, Algeria) for his technical assistance in the single-crystal X-ray data collection.

References

- [1] A. Saeed, M. Batool, *Med. Chem. Res.* 16 (2007) 143–154.
- [2] R. Fryer, C. Hansch, P.G. Sammes, J.B. Talor, in: J.C. Emmett (Ed.), *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1990, pp. 539–566.
- [3] H. Hosseinzadeh, V. Khosravan, *Arch. Iran. Med.* 5 (2002) 44–47.
- [4] J.O. McNamara, in: J.G. Hardman, L.E. Limbird (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, twentieth ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2001, pp. 521–547.
- [5] K. Parfitt (Ed.), *Martindale The Complete Drug Reference*, thirty second ed., Pharmaceutical Press, London, UK, 1999, p. 335.
- [6] J.A. Chemburkar, F. Ravindranath, A.D. Desai, *Neurol. India* 21 (1973) 7–12.
- [7] F. Pormorad, F. Hadizadeh, M. Azimi, A. Shafiee, *Pharm. Sci.* 3 (1997) 165–168.
- [8] A. Shafiee, F. Hadizadeh, *J. Heterocycl. Chem.* 34 (1997) 549–550.
- [9] M. Salmain, A. Vessières, P. Brossier, I.S. Butler, G. Jaouen, *J. Immunol. Methods* 148 (1992) 65–75.
- [10] A. Varenne, A. Vessières, P. Brossier, G. Jaouen, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 84 (1994) 81–92.
- [11] A. Varenne, A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, *J. Immunol. Methods* 186 (1995) 195–204.
- [12] I. Lavastre, J. Besançon, P. Brossier, C. Moise, *Appl. Organomet. Chem.* 5 (1991) 143–149.
- [13] A. Gorfi, M. Salmain, G. Jaouen, M.J. McGlinchey, A. Bennouna, A. Mousse, *Organometallics* 15 (1996) 142–151.
- [14] G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, M. Savignac, A.A. Ismail, I.S. Butler, *Organometallics* 6 (1987) 1985–1987.
- [15] A. Vessières, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 21 (1999) 625–633.
- [16] C.E. Anson, C.S. Creaser, A. Downie, O. Eged, A.V. Malkov, I. Mojovic, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998) 3549–3554.
- [17] Z. Wang, B.A. Roe, K.M. Nicholas, R.L. White, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 4399–4400.
- [18] A.J. Pearson, *Iron Compounds in Organic Synthesis*, Best Synthetic Methods, Academic Press, 1994, pp. 97–138.
- [19] M. Mokhtari, A. Mousse, M. Salmain, G. Jaouen, *C. R. Chim.* 8 (2005) 85–90.
- [20] C.E. Anson, C.S. Creaser, O. Eged, M.A. Fey, G.R. Stephenson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1994) 39–40.
- [21] C.E. Anson, C.S. Creaser, O. Eged, G.R. Stephenson, *Spectrochim. Acta Part A* 53 (1997) 1867–1877.
- [22] G. Jaouen, A. Vessières, I.S. Butler, *Acc. Chem. Res.* 26 (1993) 361–369.
- [23] X-ray; SMART; SAINT, 2005.
- [24] X-ray; SHELXTL, 2005.
- [25] M.N. Burnette, C.K. Johnson, ORTEP III, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA, 1996.
- [26] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565–566.
- [27] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837–838.
- [28] A.J. Birch, P.E. Cross, J. Lewis, D.A. White, S.B. Wild, *J. Chem. Soc.* (1968) 257–263.
- [29] K. Nomiya, A. Yoshizawa, K. Tsukagoshi, N.C. Kasuga, S. Hirakawa, J. Watanabe, *J. Inorg. Biochem.* 95 (2003) 208–220.
- [30] N.C. Kasuga, K. Sekino, M. Ishikawa, A. Honda, M. Yokoyama, S. Nakano, N. Shimada, C. Koumo, K. Nomiya, *J. Inorg. Biochem.* 96 (2003) 298–310.
- [31] S. Russi, L. Suescun, A. Mombro, H. Pardo, R.A. Mariezcurrena, G. Gavalli, G. Seoane, *Acta Cryst. C* 56 (2000) 820–821.
- [32] A. Dunand, G.B. Robertson, *Acta Cryst. B* 38 (1982) 2034–2037.
- [33] A.J. Deeming, in: G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel (Eds.), *Comprehensive Organometallic Chemistry*, vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1982, p. 377 (Chapter 31.3).
- [34] F.A. Cotton, V.W. Day, B.A. Frenz, K.I. Hardcastle, J.M. Troup, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 4522–4528.
- [35] B.F. Anderson, G.B. Robertson, *Acta Cryst. C* 39 (1983) 428–430.
- [36] B.F. Anderson, G.B. Robertson, *Acta Cryst. C* 40 (1984) 251–253.
- [37] D.J. Evans, L.A.P. Kane-Maguire, *Inorg. Chim. Acta* 62 (1982) 109–112.
- [38] M.I.M. Wazeer, A.A. Isab, *Spectrochim. Acta Part A* 68 (2007) 1207–1212.

الهدف من هذا العمل هو استكمال المعقدات التي تحتوي على معادن انتقالية كربونيلية للارتباط بالجزئيات الحيوية. وعليه، فالمعقدات المرتبطة تكون المسبار (sonde) الذي يكشف عليه بكل سهولة عن طريق استكمال الأشعة تحت الحمراء بفضل الإشارات الخاصة لمخالب الكربونيل المرتبطة بالمعدن والتي تظهر في المنطقة 1800-2200 سم⁻¹

مساهمتنا في هذا الميدان تكمن في التحضير والتعرف على بنية المعقدات لجديدة للحديد الكربونيلي الناتجة عن الارتباط المكافئة للمركب tetrafluoroborate (1-5-η-cyclohexadiényl) fer tricarbonyle مع ثلاث جزئيات حيوية فعالة: la N-acétyl histamine, l'imidazolidine-2-thione و le 2-aminothiazole. كم التعريف عن المعقدات المعينة المنقاة بالتحليل الأشعة تحت الحمراء IR و الرنين النووي المغناطيسي للبروتون RMN ¹H.

البنية للمعقدات الثلاث

2 [1-4-η-5- N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle]

3 [1-4-η-5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle]

4 [1-4-η-5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle]

تمت دراستها بالأشعة السينية RX التي أظهرت وجود énantiomère exo بالنسبة لـ 2 و 4 و المعد الثاني 3.

لنشاط البيولوجي الذي اجري على المخطين l'imidazolelidine-2-thione و le 2-aminothiazole اظهر أن لهما نشاط مضاد للبكتيريا جد مهم. بعد تفاعل ارتباطهما (3 و 4 على التوالي) اخفض هذا النشاط بالنسبة للمعد 3 و ارفع بالنسبة للمعد 4.

الكلمات المفتاحية

معد الحديد الكربونيلي، نعين، المضاد للبكتيريا، FT-IR, RX,

Abstract

The objective of this work is the use of the organometallo-carbonyl as biological molecules markers. In fact, such molecules marked constitute easily detectable probes using IR spectroscopy because of the specific signals associated with the carbonyls ligands related to metal in the 1800-2200 cm^{-1} region.

In this domain, our contribution consists of the preparation and the structural study of new tricarbonyles iron obtained by covalent coupling between the cation [tricarbonyl (1-5- η -cyclohexa-1,3-diene) iron] tetrafluoroborate and the three biologically active molecules : the N-acetyl histamine, the imidazolidine-2-thione and the 2-aminothiazole. The labeled complexes have been purified and characterized by the spectroscopically (IR, RMN ^1H) methods.

Three complexes structure [Tricarbonyl (1-4- η -5- N-acetyl histaminio cyclohexa-1,3-diene) iron] **2**, [Tricarbonyl (1-4- η -5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diene) iron] **3** and [Tricarbonyl (1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diene) iron] **4** have been determined by X-ray crystallography revealing the exo enantiomer existence for **2** and for **4** and for dimer **3**.

The biological activity of two free ligands imidazolidine-2-thione and the 2-aminothiazole showed an important antibacterial activity .After labeling them (**3** and **4** respectively), this activity has decreased for the complex **3** and increased for the complex **4**.

Key words :

Carbonyl Iron complexes, labelling, Antibacterial activity, FT-IR, RX.

Résumé

L'objectif de ce travail est l'utilisation des complexes organométalloborates comme marqueurs de molécules biologiques. En effet les molécules ainsi marquées constituent des sondes aisément détectables par spectroscopie IR en raison des signaux spécifiques associés aux ligands carbonyles liés au métal dans la région $1800-2200\text{ cm}^{-1}$.

Notre contribution dans ce domaine consiste en la préparation et à l'étude structurale de nouveaux complexes fer tricarbonyles obtenus par couplage covalent entre le cation tétrafluoroborate (1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyle et les trois molécules biologiquement actives : l'imidazolidine-2-thione, le 2-aminothiazole et la N-acétyl histamine. Les complexes marqués ont été purifiés et analysés par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN ^1H).

L'étude structurale par DRX a montré que les trois complexes [1-4- η -5-N-acétyl histaminio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **2**, [1-4- η -5-N-imidazolidinio-2-thione cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **3** et [1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **4** adoptent un énantiomère exo et que l'unité asymétrique du complexe **3** contient deux molécules A et B (dimère).

L'activité biologique de deux ligands libre l'imidazolelidine-2-thione et le 2-aminothiazole a montré une activité antibactérienne importante. Après leurs marquage (**3** et **4** respectivement), cette activité a diminué pour le complexe **3** et augmenté pour le complexe **4**.

Mots clés :

Complexes fer carbonyle, Marquage, Activité antibactérienne, FT-IR, RX.